Aus dem Allgem. Krankenhaus Hamburg [illegible]beck. Bakteriologisch-serologisches Institut (Prof. Dr. med. Fr. Graetz).

Hamburg
Lane Medical Library

Ein Beitrag zur Paratyphusfrage

mit besonderer Berücksichtigung des Kulturbildes der einzelnen Paratyphazeen-Typen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Hamburgischen Universität

vorgelegt von

Joachim Brinck
aus Strasburg i. Westpr.

Jena
Gustav Fischer
1927

WAF

Aus dem Allgem. Krankenhaus Hamburg-Barmbeck. Bakteriologisch-serologisches Institut (Prof. Dr. med. Fr. Graetz).

Ein Beitrag zur Paratyphusfrage

mit besonderer Berücksichtigung des Kulturbildes der einzelnen Paratyphazeen-Typen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Hamburgischen Universität

vorgelegt von

Joachim Brinck
aus Strasburg i. Westpr.

Jena
Gustav Fischer
1927

Referent:

Geh. Rat Prof. Dr. R. O. Neumann.

Nachdruck verboten.

Beiträge zur Paratyphusfrage mit besonderer Berücksichtigung des Kulturbildes der einzelnen Paratyphazeen-Typen.

[Aus dem Bakteriologisch-serologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck (Prof. Dr. med. Fr. Graetz).]

Von **Joachim Brinck**, Assistenzarzt des Instituts.

In verstärktem Maße haben sich in den letzten Jahren Bakteriologen, Epidemiologen und Kliniker sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin dem Studium der Typendifferenzierung innerhalb der Paratyphazeengruppe zugewandt. Im Verlauf dieser Studien haben sich ungezählte Fragestellungen ergeben. Es erscheint deshalb notwendig und gerechtfertigt, daß auch von uns versucht wird, auf Grund eines in der täglichen Untersuchungsarbeit gewonnenen umfangreichen Materials zu den vielerlei Fragen Stellung zu nehmen. Bevor aber an eine Mitteilung unserer Untersuchungsergebnisse herangegangen werden kann, ist es notwendig, bei dem in der Paratyphusliteratur anerkannt herrschenden Chaos, diese Literatur zu sichten und nach bestimmten Gesichtspunkten festzulegen.

Bereits Bollinger glaubte auf Grund klinischer und pathologisch-anatomischer Beobachtungen Unterschiede unter den typhösen Erkrankungen feststellen zu können und machte dabei zugleich auf den Zusammenhang zwischen Fleischgenuß und menschlichen Erkrankungen aufmerksam.

Schottmüller beschrieb dann bekanntlich bei typhusartig verlaufenden Erkrankungen ein Bakterium, das Traubenzucker vergärte, Milchzucker nicht angriff, sehr beweglich war, kein Indol bildete und durch das Serum der an dem typhösen Krankheitsbild erkrankten Patienten spezifisch agglutiniert wurde. Wenn auch bereits vorher bzw. gleichzeitig mit Schottmüller von Babes, Achard und Bensaude bzw. von Kurth u. a. ein ähnliches Bakterium beschrieben worden war, so gebührt doch Schottmüller das Verdienst, die Paratyphusforschung durch seine grundlegenden Arbeiten weitgehendst gefördert zu haben. Durch Schottmüllers eigene Untersuchungen, sowie durch die Untersuchungen von Brion und Kaiser, konnte dann auf Grund des verschiedenen Verhaltens der verschiedenen Keime in Lackmusmolke und Milch, wie auch durch deren verschiedenes Verhalten gegenüber einem spezifischen Immunserum, der Bacillus paratyphi A (acidofaciens) von dem Bacillus paratyphi B (alcalifaciens) abgetrennt werden.

Bereits vorher war von zahlreichen Forschern bei verschiedenen Tierkrankheiten ein dem Paratyphus B-Bakterium kulturell völlig gleiches Bakterium isoliert worden. Der Bacillus paratyphi B konnte z. B. bei Schweinepest (hier von Salomon und Smith als Erreger angesprochen, nach Uhlenhuths und seiner Mitarbeiter Forschungen aber nur als Nosoparasit bei erkrankten Tieren aufgefaßt), bei Kälberruhr, Kälberparatyphus, Stutenabort, septischen Erkrankungen, ferner bei Krankheiten der Ratten, Mäuse, Meerschweinchen, Katzen, Affen, Sperlinge, Papageien und Bienen nachgewiesen werden. Nach den Untersuchungen von Uhlenhuth und seinen Mitarbeitern kommt er außerdem auch noch bei gesunden Tieren als Saprophyt vor.

Zur Zeit der Entdeckung des Paratyphusbazillus war ein diesem völlig gleicher Mikroorganismus bereits als Erreger von Fleischvergiftungen bekannt. Nachdem Gärtner den Bacillus enteritidis Gärtner, der kulturell keinerlei Unterschiede gegenüber dem Paratyphusbazillus aufwies und erst später von diesem abgetrennt wurde, als Erreger einer Fleischvergiftung beschrieben hatte, stellte de Nobele bei einer Fleischvergiftungsepidemie in Aertryck den Bakterien der Gärtner-Gruppe die der Aertryck-Gruppe gegenüber. Trautmann und Uhlenhuth wiesen dann die Zugehörigkeit der Paratyphusbakterien zu diesen auch Flügge-Kaensche- oder Breslau-Gruppe genannten Bakterien nach.

Wir sehen also, daß sich zwischen den von Schottmüller beschriebenen Paratyphus B-Bazillen sowie den von Gärtner, de Nobele und Flügge-Kaensche beschriebenen Fleischvergiftern, wie auch gegenüber den verschiedenen im Tierreich vorkommenden Paratyphazeen kulturell, wenigstens mit den damals gebräuchlichen Methoden, keine Unterschiede feststellen

ließen. Durch Immunitätsreaktionen konnte allerdings die Gärtner-Gruppe, zu der auch die auch als Rattenschädlinge bezeichneten Bakterien gehören, von der Paratyphus B-Gruppe abgetrennt werden.

Die Paratyphus B-Bazillen waren von Schottmüller speziell aus Patienten isoliert worden, die ein typhöses Krankheitsbild zeigten. Die Fleischvergiftungsepidemien verliefen dagegen meistens unter dem Bilde der akuten Gastroenteritis. Es sind aber auch Epidemien beschrieben, bei denen eine Gastroenteritis acuta oder ein typhöser Krankheitszustand bzw. auch beide Krankheitsformen hintereinander bei demselben Patienten durch Paratyphus B-Bakterien hervorgerufen worden waren. 1903 konnte dann Schottmüller auch sporadische Fälle von Gastroenteritis acuta oder von Cholera nostras beschreiben, die ebenfalls durch den Paratyphus B-Bazillus hervorgerufen waren.

In gleicher Weise wie bei Tieren gelang es auch beim Menschen, im gesunden Organismus Paratyphus B-Bazillen nachzuweisen, wobei die Frage nicht entschieden werden konnte, ob nicht diesem Befund eine klinisch vielleicht nicht beobachtete sogenannte abortive Krankheitsform vorausgegangen war. Besonders häufig fanden und finden sich Paratyphusbakterien bei Allgemeinerkrankungen wie Scharlach, Masern, Pneumonie, Pleuritis, Mandelentzündung, Tuberkulose, Malaria, Typhus, sowie ferner bei lokalen eitrigen Erkrankungen usw., ohne daß jeweils eine Beziehung zu einer paratyphösen Erkrankung nachgewiesen werden könnte. Der Paratyphus B-Bazillus kann also auch beim Menschen ein saprophytäres Dasein führen.

Auch außerhalb des menschlichen und tierischen Organismus, z. B. in Wasser, Eis, Milch, Fleisch usw., wohin die Bakterien von Mensch und Tier aus gelangen, konnten Paratyphus B-Bazillen nachgewiesen werden.

Wir haben es also mit einer gewissen Ubiquität der Paratyphusbazillen zu tun, doch ist dieser Tatsache gegenüber festzustellen, daß die Paratyphuserkrankungen des Menschen an Zahl geringer sind, als bei einer so umfangreichen Verbreitung der Paratyphusbakterien in der Umgebung des Menschen anzunehmen wäre. Es sind also unzweifelhaft nicht sämtliche beim Tier und in der Außenwelt gefundenen Bakterien der Paratyphazeengruppe für den Menschen pathogen.

Es ist zudem nicht anzunehmen, daß alle Paratyphusbakterien, auch wenn sie im Prinzip menschenpathogen sind, in ihrer krankheitserregenden Bedeutung für den Menschen gleichwertig sind. Hieraus ergibt sich dann die Frage, ob es möglich ist, die für den Menschen obligatpathogenen Paratyphus B-Bakterien von den apathogenen bzw. bedingt menschenpathogenen Paratyphazeen abzutrennen.

Uhlenhuth beantwortet diese Frage in der Form, daß er, mit Ausnahme der von Bruns und Gasters beschriebenen Epidemie in Ueberruhr, wo sich im Anschluß an eine enteritische Epizootie unter einer Hammelherde nach Genuß von Fleisch notgeschlachteter Tiere eine Gastroenteritisepidemie unter den Fleischkonsumenten entwickelte, die Erreger der Seuchen unserer Schlachttiere als menschenapathogen ansprechen will. Die zur Paratyphazeengruppe gehörigen Erreger von Erkrankungen einzelner Tiere seien dagegen als menschenpathogen anzusprechen. Uhlenhuth weist dabei darauf hin, daß Paratyphusbakterien, die als Saprophyten im Darm von Tieren leben, unter dem Einfluß schwächender Eingriffe bzw. primärer heterogener Krankheiten in den Körper einwandern und dort eine Allgemeininfektion, ja sogar eine tödliche Seuche hervorrufen können.

Einer späteren Bearbeitung vorweg genommen, sei hier mitgeteilt, daß auch wir im Frühjahr 1926 unter einem größeren Bestande von Meerschweinchen eine offenbar durch verdorbenes Futter bedingte Breslau-Epidemie beobachten konnten, von der vor allem gravide Tiere befallen wurden. Nach Abflauen der Epidemie konnten Breslau-Bakterien noch längere Zeit bei den überlebenden, klinisch anscheinend gesunden Tieren nachgewiesen werden. Wurden diese Tiere dann versehentlich zu Versuchszwecken gebraucht, so gingen sie, wie auch die ersten Tiere, binnen 24 Std. an einer akuten Enteritis zugrunde.

Die epidemiologischen Ausführungen Uhlenhuths zur Frage der Beziehung zwischen tierischen und menschlichen Seuchen haben vor allem von seiten Max Müllers energischen Widerspruch erfahren. Müller vertritt die unbedingte Einheit sämtlicher Paratyphus B-Bazillen in bezug auf ihre Pathogenität für den Menschen und weist an der Hand eines sehr umfangreichen Literaturstudiums nach, daß die sporadischen Tiererkrankungen, die nach Uhlenhuth zu menschlichen Erkrankungen Veranlassung geben könnten, meistens einen Teil einer mehr oder weniger großen Epizootie darstellen. Müller hält eine Trennung nach epidemiologischen Gesichtspunkten in menschenpathogene und menschenapathogene Paratyphazeen für unmöglich.

Mit den bakteriologischen und serologischen Methoden ist nach Uhlenhuth nur die Abtrennung des menschenapathogenen Bacillus suipestifer von der übrigen Paratyphusgruppe möglich. Manteufel, Zschucke und Beger konnten durch Anwendung der von Weil und Felix inaugurierten Rezeptorenanalyse den Bacillus suipestifer von der übrigen Paratyphusgruppe abtrennen. Es ergaben sich dabei aber serologisch enge Beziehungen der eigentlichen — angeblich apathogenen — Schweinepestbazillen zu der für den Menschen hochpathogenen Voldagsen-Glässer-Ferkeltyphusgruppe. Nach Uhlenhuth hängen die menschlichen

Voldagsen-Epidemien allerdings nicht mit dem Fleischgenuß zusammen. Demgegenüber hat aber Max Müller auf die einschlägige Epidemie in Oberursel hingewiesen, wo durch den Genuß von Fleisch viruspestkranker Schweine eine Fleischvergiftungsepidemie entstanden war. Die Veröffentlichung von Demnitz über das gehäufte Auftreten von Gastroenteritisfällen nach Genuß von Rollschinken, der mit Suipestifer-Bazillen infiziert war, scheint für Max Müller zu sprechen, wenn auch Demnitz seine Befunde anders gedeutet sehen will. Eine Abtrennung der menschenpathogenen von den für den Menschen apathogenen Paratyphazeen ist also nach Uhlenhuth nur epidemiologisch, für den Bacillus suipestifer auch serologisch, nach Max Müller aber überhaupt nicht möglich bzw. nicht notwendig.

In diesem Zusammenhang sei auch auf den von Fränkel und Much beschriebenen tödlich verlaufenden Fall von akuter Gastroenteritis und anschließender Cholangitis hingewiesen. Die fragliche Erkrankung sollte bekanntlich durch einen echten, aber im Gegensatz zu den Angaben der Kieler Schule mäusepathogenen echten Schottmüller-Stamm (Schleimwallbildner) hervorgerufen sein. Doch erwies sich der fragliche Stamm nach genauerer Untersuchung (Bitter, Graetz, Lütje) als unzweifelhafter Bacillus suipestifer vom Typus Bernhardt-Kunzendorf.

Seitdem sich nun herausgestellt hatte, daß im klinischen Krankheitsbild der Paratyphusinfektionen große Differenzen bestanden, wurde auch die Forderung erhoben, diese Differenzen durch die Annahme verschiedener Erreger zu erklären. Der Paratyphus A-Bazillus — in unserer Gegend als Erreger eines an sich sehr seltenen aber ausschließlich typhösen Krankheitsbildes bekannt — ist als pathogener Erreger so gut wie ausschließlich auf den Menschen beschränkt.

Der Bacillus enteritidis Gärtner muß als Erreger einer typischen, akut verlaufenden Fleischvergiftung angesprochen werden, wenn auch unter Umständen ein protrahierter Verlauf einer durch ihn bedingten Gastroenteritis beobachtet werden konnte (Epidemie von Zazenhausen). Sowohl H. Trautmann, wie später vor allem Selter, gelang die Feststellung erheblicher Differenzen innerhalb des Rezeptorenapparates der Fleischvergifter einerseits und der zur Paratyphusgruppe gehörigen Erreger des typhösen Krankheitsbildes andererseits. Beide Autoren glaubten infolgedessen die Bakterien der Paratyphusgruppe in folgende Untergruppe einteilen zu können: Bacillus enteritidis Gärtner, Bacillus enteritidis Breslau (Flügge-Kaensche), Bacillus paratyphi B (Hamburg), Bacillus paratyphi A (Straßburg). Uhlenhuth und Hübener glaubten allerdings diese Einteilung insofern nicht annehmen zu können, als sie keine systematische Differenzierung damit durchführen konnten. Uhlenhuth und Hübener waren aber andererseits gezwungen, gegenüber dem Bacillus paratyphi A und B, sowie gegenüber dem Bacillus enteritidis Gärtner einen Paratyphus C abzugrenzen, der sich durch seine schlechte bzw. nicht vorhandene Agglutinabilität von den obengenannten Typen unterschied. Mit dem Fortschreiten der Paratyhpusforschung dürfte es allerdings gelungen sein, die in diese Verlegenheitsgruppe eingeordneten Typen in anderen Untergruppen des Paratyphusbazillus unterzubringen.

Bereits B. Fischer und v. Drigalski glaubten innerhalb der Paratyphusgruppe Unterschiede im kulturellen Verhalten feststellen zu können. Der von Schottmüller bei der typhösen Krankheitsform, also bei dem eigentlichen Paratyphus, isolierte Erregertyp bildete frisch aus dem Körper gezüchtet und bei Beobachtung bestimmter Wachstumsbedingungen (Variation der Wachstumstemperatur) charakteristische Schleimwälle, wogegen bei dem Fleischvergiftertyp unter gleichen Bedingungen eine Entwickelung der charakteristischen Schleimwälle nicht beobachtet werden konnte. Reiner Müller, ein Schüler Bernhard Fischers, stellte dann des weiteren fest, daß die frisch aus dem Körper eines Paratyphuskranken gezüchteten Stämme des Paratyphus B (Schottmüller) auf der Fläche eines schrägen Gelatineröhrchens als verschleimender Rasen wachsen, der durch seine Schwere zu Boden sinkt, während Suipestifer- und Aertryck-Stämme einen festen nichtabrutschenden Belag bildeten. Reiner Müller konnte fernerhin beobachten, daß der Typus Paratyphi B hominis auf 1proz. Raffinoseagar Knöpfe bildet, der Fleischvergiftertyp jedoch nicht.

Bitter und seinen Mitarbeitern gebührt das Verdienst, an einem großen Material zahlreiche systematische Untersuchungen und Beobachtungen über die Beziehungen zwischen dem eigentlichen Bacterium paratyphi B (Schottmüller) und den Fleischvergiftern vom Typus des Bacillus enteritidis Breslau, bzw. des Bacillus enteritidis Gärtner, durchgeführt zu haben.

Die Kolonien des Paratyphus B hominis (und des Bacillus enteritidis Gärtner) weisen demnach die obenerwähnte charakteristische Schleimwallbildung auf, die dem Bacillus enteritidis Breslau unter den gleichen Kulturbedingungen regelmäßig fehlt. Des weiteren führt die Verfütterung von Breslau- bzw. Gärtner-Bazillen bei weißen Mäusen binnen acht Tagen zum Tode, während die Verfütterung von echten Schottmüller-Stämmen den Tod der Versuchstiere nicht zur Folge hat. Außerdem sind beide Bakterienarten durch spezifische Agglutination bis zur Titergrenze monovalenter Sera zu unterscheiden. Zu diesen Unterschieden tritt dann noch die von R. Müller angegebene, oben bereits erwähnte Knopfbildung des paratyphus B hominis auf Raffinoseagar, die in den Kulturen des Bacillus

enteritidis Breslau fehlt. Im letzten Jahre haben Bitter und seine Mitarbeiter außerdem eine Reaktion ausgearbeitet, die auf Grund der Unterschiede im Säurebildungsvermögen in Rhamnosemolke eine Differenzierung zwischen dem Schottmüller- bzw. Breslau-Typ ermöglicht.

Die Angabe dieser scharf präzisierten Merkmale innerhalb der bisher als Einheit angesehenen Paratyphusgruppe hatten eine erhebliche Menge neuer Arbeiten auf diesem Gebiete der Bakteriologie zur Folge. Es kann aber nicht gerade behauptet werden, daß hierdurch das Chaos, welches innerhalb der human- und veterinärmedizinischen Literatur auf diesem Gebiete bereits bestand, wesentlich vermindert oder gar beseitigt worden wäre. Bei der Beurteilung der einschlägigen Literatur empfiehlt es sich daher, zunächst die bakteriologisch-serologischen Beobachtungen der einzelnen Forscher zusammenfassend festzustellen, um dann zu sehen, ob und inwieweit sich diese Ergebnisse mit den epidemiologischen und klinischen Beobachtungen in Einklang bringen lassen.

Mit wenigen Ausnahmen (Holm und Levy) ist es wohl den meisten Untersucher gelungen, das Phänomen der Schleimwallbildung an entsprechenden Kulturen eindeutig hervorzurufen. Es zeigte sich nach 16—24stünd. Bebrütung bei 37° und ebensolangem Aufenthalt bei Zimmertemperatur zunächst eine saumartige Erhebung des Randes der Kolonie, die bereits nach kürzerer Zeit als typischer Schleimwall imponierte (Bitter, W. Gärtner, Hage, Trawinski u. a.). Diese Wallbildung findet sich allerdings nicht nur bei dem in der Humanmedizin interessierenden Bacillus paratyphi B Schottmüller, sondern auch noch bei zahlreichen tierischen Typen. Trawinski will dabei den Typus Schottmüller an der radiären Streifung und an der Granulierung der Kolonie erkennen, Merkmale, gegen deren Beweiskraft sich indessen Elkeles ausgesprochen hat. Wohl alle Untersucher mußten aber wohl die Erfahrung machen, daß das Schleimwallbildungsvermögen unter Umständen ein sehr wechselndes ist, vor allem, wenn es sich um ältere Kulturen handelt. Bereits von der Kieler Schule selbst (Bitter, W. Gärtner) wurde auf diese Tatsache ausdrücklich hingewiesen. Mehr noch als beim Bacillus paratyphi B Schottmüller tritt beim Bacillus enteritidis Gärtner eine Abnahme der Wallbildung ein (W. Gärtner), zum Teil ist der Wall nur in Gestalt von randständigen Schleimtropfen oder sektorenförmig vorhanden (Hage), z. T. ist er nur — wie Neuschnee auf den Bergen (Elkeles) zart angedeutet.

Mit Recht weist Reiner Müller darauf hin, in wie starkem Maße die Zusammensetzung des Nährbodens von Bedeutung für die Wallbildung sei, und Graetz konnte unter Anerkennung dieser Tatsache besonders auf die Bedeutung einer richtigen Alkalisierung des Nährbodens hinweisen. Für die Labilität des Wallbildungsphänomens erscheint es außerdem bedeutsam, daß es Sonnenschein gelang, durch Lysateinwirkung aus Schleimwallformen wallose Formen abzuspalten, wobei aber Sonnenschein deren etwaige Identität mit dem Bacillus enteritidis Breslau ausdrücklich bestreitet. Inwieweit die Lehre von der Variabilität der Bakterien bei den Differenzierungsversuchen innerhalb der Paratyphusgruppe berücksichtigt worden ist, und in Zukunft zu berücksichtigen ist, soll weiter unten erörtert werden. Da von vielen Forschern der Einfluß der Zusammensetzung des Nährbodens bzw. eine etwaige Bakteriophagenwirkung auf die Entstehung bestimmter Wachstumstypen nicht entsprechend berücksichtigt worden ist, ist es selbstverständlich, daß die Tatsache, ob jeweils bei einem bestimmten Fall eine wallose Form gezüchtet worden ist bzw. ob scheinbar ein Wechsel der einen in die andere Form vor sich gegangen ist, nicht in dem Umfang gegen die Kieler Lehre verwandt werden kann, wie es vielfach geschieht (Barth u. a.). Mit Recht weist Bitter darauf hin, daß der Bacillus paratyphi B Schottmüller sein Wallbildungsvermögen nie ganz verliert. Es wird also in der Regel möglich sein, durch geeignete Maßnahmen (Bouillon, Schrägagar, Tierpassagen) beim echten Paratyphus B Schottmüller die Wallbildung wieder anzuregen, im Gegensatz zum echten Bacillus enteritidis Breslau, wo wir dies bis jetzt mit Sicherheit nicht beobachten konnten. Wallose Schottmüller-Stämme sind jedenfalls, auch wenn sie, wie Reiner Müller es beschreibt, ihr Wallbildungsvermögen über Jahre verlieren, deswegen noch lange keine Breslau-Stämme.

Ueber die genaueren Kulturmerkmale des Bacillus enteritidis Breslau findet sich in der Literatur recht wenig. Im allgemeinen begnügt man sich hier mit dem Hinweis auf die fehlende Wallbildung. Vereinzelt finden sich Angaben über ein rosettenartiges Wachstum, weinblattähnliches Aussehen, festere Verwurzelung der Kolonie mit dem Nährboden (Elkeles), korallenförmige Zeichnung (Knorr) und endlich faltenähnliches Wachstum (Mießner). Die Abbildungen, die Graetz seinem Vortrag auf der Mikrobiologentagung 1925 beigefügt hat, bringen schöne für den Bacillus enteritidis Breslau, vielleicht aber auch für manche Rattenschädlinge (Danysz) charakteristische Kulturen.

Zusammenfassend läßt sich auf Grund der bisherigen Literatur sagen, daß es bei frischen Kulturen und geeigneten Nährböden stets gelingt, den Bacillus paratyphi B Schottmüller schon auf Grund des Wallbildungsphänomens von dem Bacillus enteritidis Breslau zu unterscheiden. Für die praktische Tätigkeit der Untersuchungsämter ist also, wie auch Uhlenhuth und Seiffert neuerdings hervorheben, dieses Merkmal gut verwertbar. Bei älteren

Kulturen kann die Differenzierung unter Umständen auf Schwierigkeiten stoßen, da hier die Wallbildung geringer sein bzw. ganz verloren gegangen sein kann.

Neben der Wallbildung ist als sicheres Unterscheidungsmerkmal für die Schottmüller-Stämme das Rutschen der Kultur auf Schräggelatine angegeben worden. Das Phänomen beruht darauf, daß die Schottmüller-Stämme infolge ihrer Schleimproduktion, dem Gesetz der Schwere folgend, herabrutschen, die Breslau-Stämme dagegen nicht. Wohl von sämtlichen Autoren wird angegeben, daß es nicht möglich ist, diese Erscheinung mit einer Regelmäßigkeit zu beobachten, die sie zur praktischen Diagnostik als geeignet erscheinen ließe (Kolf u. a.).

Auch die Knopfbildung, die Reiner Müller bei Züchtung der Schottmüller-Stämme auf Raffinoseagar beobachten konnte, wird in der Literatur als ein sehr eindrucksvolles Unterscheidungsmerkmal genannt. Wie Gärtner angibt, findet sich die Knopfbildung indessen auch bei Breslau-Stämmen. Es besteht in dieser Hinsicht zwischen Schottmüller- und Breslau-Stämmen nur ein gradueller Unterschied. Elkeles fragt deshalb mit Recht, ob das Phänomen der Knopfbildung vollkommen verwertbar ist. Ich werde bei Wiedergabe meiner eigenen Untersuchungen noch darauf zurückkommen, da mir der Raffinoseagar bei meinen Differenzierungsversuchen tatsächlich sehr wesentliche Dienste geleistet hat. Zu erwähnen wäre in diesem Zusammenhang noch die Angabe von Beck und Huck, wonach sie auch auf Raffinose agar statt der Knopfbildung bei den Schottmüller-Stämmen typische Wallbildung erzielen konnten.

Neben den kultur-morphologischen Unterscheidungsmerkmalen verlangt die Kieler Schule die Feststellung der Mäusepathogenität der einzelnen Stämme. Der Bacillus enteritidis Breslau soll für die weiße Maus im höchsten Grade pathogen sein, wogegen der Bacillus paratyphi B Schottmüller im Fütterungsversuch keinerlei Krankheitssymptome beim Versuchstier hervorrufe. Für frische Kulturen dürfte dieses Unterscheidungsmerkmal, wie auch Hage, Knorr, Lütje, Graetz u. a. angeben, in der Regel zutreffen, bei älteren Kulturen versagt der Fütterungsversuch jedoch nicht allzu selten. Die meisten Autoren haben infolgedessen beim Mäusefütterungsversuch sehr wechselnde Ergebnisse erhalten. Es muß dabei aber wiederum, wie schon oben, darauf hingewiesen werden, daß bei diesen Prüfungen zweifellos vielfach wallose Schottmüller-Typen mitunterlaufen sind, und durch die Tatsache, daß eine wallose Schottmüller-Type sich als apathogen für Mäuse erweist, ist selbstverständlich noch nicht der Beweis erbracht, daß auch Breslau-Bazillen im Prinzip nicht mäusepathogen seien. Aber auch bei Berücksichtigung dieses Beobachtungsfehlers bleiben in der Literatur noch genügend Fälle übrig, bei denen sich der Mäusefütterungsversuch in seinen Ergebnissen als zu unregelmäßig herausgestellt hat (Graetz, Hage, Knorr, Uhlenhuth u. a.). Dazu kommt noch, daß der Fütterungsversuch infolge seiner relativ langen Dauer für praktische Zwecke nur im geringen Umfang verwendbar ist (Uhlenhuth). Elkeles hat zwar die Regel der Kieler Schule als solche im Prinzip bestätigt; er macht den verschiedenen Verlauf der Mäuseerkrankung aber von der Viruelnz der Bakterien und ihrem Toxinbildungsvermögen, sowie von dem Zustand der Tiere (Hunger, Gravidität) abhängig. Breslau-Bazillen erzeugen nach Elkeles eine Septikämie, während Paratyphus B-Bazillen ein chronisch toxisches Krankheitsbild hervorrufen. Die einzelnen Beobachtungen von Elkeles werden indessen durch die Untersuchungen von Knorr über die Brauchbarkeit der weißen Maus als Versuchstier, zum mindesten in ihrer Allgemeingültigkeit, eingeschränkt.

In diesem Zusammenhang erscheint es vielleicht angebracht, die Frage der Toxinbildung der einzelnen Paratyphazeentypen, wie sie uns in der Literatur entgegentritt, einmal kritisch zu überblicken.

Bevor man eine Trennung innerhalb der Paratyphusgruppe im Sinne der Kieler Schule durchzuführen versuchte, mußten Toxinprüfungen naturgemäß sehr verschieden ausfallen. Wir finden dementsprechend auch Angaben, die sich zum Teil ganz erheblich widersprechen. H. Trautmann z. B. stellte fest, daß nicht alle Paratyphus B-Stämme hitzebeständige Gifte bildeten, wie sie Schottmüller bereits im Jahre 1904 beschrieben hatte. Im Gegensatz dazu finden sich bei Loele Angaben über schwere Organveränderungen, die bei Tieren nach Behandlung mit Kulturfiltraten von Paratyphus B beobachtet werden konnten. Elkeles gibt an, daß es ihm sowohl bei Breslau- wie bei Schottmüller-Stämmen gelungen sei, die fraglichen Stämme durch Züchten auf Fleisch beim wechselnden Salzgehalt und niedriger Temperatur tierpathogen zu machen. Wie wir später auch beim Besprechen der klinischen Differenzen der verschiedenen Paratyphuserkrankungen sehen werden, nehmen Uhlenhuth und Seiffert ebenso wie Schottmüller als Ursache der Intoxikation die Aufnahme großer Bakterienmassen und ihrer Stoffwechsel- bzw. Zerfallsprodukte an. Auch Fleischvergifter könnten nach Ansicht der genannten Autoren atoxisch sein und es bestehe zwischen Schottmüller- und Breslau-Stämmen kein Unterschied in der Toxinbildung. Inwieweit diese Auffassung von Uhlenhuth und Seiffert berechtigt erscheint, müßte meines Erachtens in Uebereinstimmung mit der Anschauung von Graetz u. a. wohl erst durch systematische tierexperimentelle Studien und anschließende histologische Untersuchungen der Tierorgane endgültig geklärt werden.

Wie ich bereits früher ausgeführt habe, war es schon frühzeitig (Trautmann, Selter) aufgefallen, daß innerhalb der Paratyphusgruppe durchgreifende serologische Unterschiede

beständen. Während Trautmann und Selter hierin Gesetzmäßigkeiten im Sinne einer Trennung der Fleischvergifter (Bacillus enteritidis Breslau) von den Erregern des typhösen Krankheitsbildes (Bacillus paratyphi B Schottmüller) sehen wollten, vermochten Uhlenhuth und Hübener dieser Auffassung sich nicht anzuschließen, vielmehr kamen die genannten Autoren, wie bereits oben ausgeführt wurde, zur Abtrennung einer besonderen Gruppe von schwer oder gar nicht agglutinablen Stämmen, die sie damals Paratyphus C nannten, die aber in klinischer Hinsicht keinerlei typische Merkmale erkennen ließen. Der Kieler Schule gelang es indessen bei ihren grundlegenden Untersuchungen, vermittels hochwertiger monovalenter Sera auch eine serologische Differenzierung innerhalb der Paratyphusgruppe im Sinne der von ihnen angegebenen kulturmorphologischen Merkmale durchzuführen. Bitter und seine Mitarbeiter konnten stets jeden Stamm durch einfache Agglutination in ihr Schema einordnen, ohne daß die Anwendung diffizilerer Methoden, wie Absättigung und Rezeptorenanalyse, nötig gewesen wäre. Graetz, Kolf, Knorr, Lütje u. a. konnten im allgemeinen über dieselben Ergebnisse berichten, während Schiff, Olitzky, Uhlenhuth und Seiffert, Seiffert sowie Yu mit der einfachen Agglutination keine regelmäßig verwertbaren Befunde erheben konnten.

Als dann Weil und Felix bei der Durchführung ihrer Proteusstudien zur Ausarbeitung ihrer qualitativen Rezeptorenanalyse gelangten, war es naheliegend, die dabei gewonnenen Ergebnisse auch der Erkenntnis des Rezeptorenapparates anderer Bakteriengruppen nutzbar zu machen. Bei ihren Studien an Paratyphusstämmen konnten Weil und Felix aber nicht zu einem klaren Resultat kommen. Manteufel, Zschucke und Beger hatten bei ihren Absättigungsversuchen insofern wesentlich günstigere Ergebnisse, als sie eine scharfe Abgrenzung des Bacillus suipestifer von den Paratyphus B-Bazillen durchzuführen vermochten. Eine Trennung zwischen Breslau- und Schottmüller-Stämmen gelang indessen nicht mit vollkommener Sicherheit. Manteufel und seinen Mitarbeitern gebührt aber vor allem das Verdienst, auf die möglichen Fehlerquellen jeglicher Absättigungsversuche hingewiesen zu haben. In umfangreichen Versuchen konnte dann Schiff den Rezeptorenapparat innerhalb der Paratyphusgruppe ziemlich weitgehend klären. Schiff stellte für den Bacillus suipestifer einerseits, sowie für den Schottmüller- bzw. Breslau-Bazillus andererseits je einen thermostabilen Rezeptor fest. Eine Trennung zwischen Schottmüller- und Breslau-Stämmen war indessen nur innerhalb der thermolabilen Rezeptoren möglich, dabei konnte ein für den Bac. enteritidis Breslau spezifischer thermolabiler Rezeptor nachgewiesen werden. Außerdem besteht innerhalb der Paratyphusgruppe ein ziemlich wechselnder Rezeptorenapparat bei den einzelnen Stämmen, der nach den verschiedensten Typen übergreifen kann. Diese Beobachtungen von Schiff konnten außerdem auch von Olitzky und Mießner bestätigt werden, wobei Olitzky noch weitere Rezeptoren beobachtete, aber auch sogenannte Uebergangsstämme zwischen den einzelnen Typen feststellen konnte.

In neuerer Zeit hat endlich W. Seiffert Absättigungsversuche an 300 Stämmen vorgenommen. Seiffert hat mit zahlreichen Kontrollen gearbeitet, und ihm ist es gelungen, die wohl jedem bekannten divergierenden Resultate einzelner Agglutinationen zu einem bestimmten Gesamtergebnis zusammenzustellen. Die Trennung des Bacillus suipestifer und des Paratyphus B konnte auch Seiffert bestätigen; einen besonderen Rezeptor für den Bacillus enteritidis Breslau konnte er indessen nicht feststellen. Insgesamt zeigte sich aber, daß sämtliche von Seiffert untersuchten Fleischvergifter gegenüber den echten Schottmüller-Stämmen einen Mangel an Rezeptoren aufweisen, der verschieden groß sein kann. Außerdem bestehen Nebenrezeptoren zum Bacillus enteritidis Gärtner. Seiffert deutet diesen Rezeptorenverlust des echten Paratyphus B Schottmüller im Sinne der Variation der H-Form zur O-Form des Proteus (Weil und Felix). Uhlenhuth und Seiffert glauben damit die Frage der Typendifferenzierung innerhalb der Paratyphazeen zu einer Frage der Bakterienvariabilität gemacht zu haben, eine Fragestellung, die es notwendig erscheinen läßt, auch die in dieser Richtung gesammelten Erkenntnisse einmal zu überblicken.

Es wäre die Frage aufzuwerfen, ob eine Aenderung des Rezeptorenapparates innerhalb der Paratyphazeengruppe für die Typenfrage wirklich die einschneidende Bedeutung hat, die ihr vielfach beigelegt wird. Graetz hat, wie ich glaube mit Recht, die Frage aufgeworfen, wer denn wohl auf die Idee verfiele, etwa auf Grund einer Rezeptorengemeinschaft zwischen Meerschweinchen-Nierenzellen und Hammelblutkörperchen eine Identität dieser Zellgruppen anzunehmen, und Graetz legt deshalb, ebenso wie Lütje, bei seinen Differenzierungsversuchen den Hauptwert auf die kulturellen und biochemischen Merkmale.

Ueber die Variabilität innerdalb der Paratyphazeengruppe sind viele Beobachtungen gesammelt und beschrieben worden. Sobernheim und Seligmann beschrieben Gärtner-Stämme, die kulturbiologisch vollkommen das Verhalten von Typhusstämmen annahmen, Beobachtungen die auch von R. Müller bestätigt werden konnten. R. Müller hält diese Veränderungen allerdings für reversibel; die Stämme bleiben also Gärtner-Stämme. Des weiteren beschrieben Oette sowie Wagner Paratyphusstämme, die aus Traubenzucker kein Gas bildeten und die sich, auch jahrelang fortgezüchtet, stets gleichartig verhielten. Erst in letzter Zeit konnte Klieneberger im Neißerschen Institut den Nachweis erbringen, daß auch

der Stamm von Oette gasbildende Typen abzuspalten vermag. Es handelt sich also in allen diesen Fällen nicht etwa um die Entstehung neuer Arten, sondern um die Entstehung von Modifikationen, die zwar für längere Dauer konstant sein können, deren Reservibilität aber möglich bleiben wird. Die vielerlei Beobachtungen von Abweichungen am typischen Verhalten der einzelnen Arten innerhalb der Typhus-Paratyphus-Coli-Gruppe veranlaßten Loele in einer Arbeit aus dem Jahre 1917 zu folgenden pessimistischen Sätzen: „Um ein kulturell und eserologisch typisches Bakterium mit konstanten Eigenschaften reihen sich zumeist eine Anzahl von Uebergangsformen, so daß der Ueberblick über die ganze Gruppe verwirrt und erschwert ist. Ob es je gelingen wird, in das System der Typhus-Coli-Gruppe völlige Ordnung zu bringen, scheint nach den neueren Angaben über Variabilität von Bakterien nicht sehr aussichtsvoll. In vielen Fällen wird dem Bakteriologen, der einen zweifelhaften Keim identifizieren will, das Motiv aus Lohengrin in den Sinn kommen."

Es sei hier aber gleich bemerkt, daß wohl kein ernst zu nehmender Forscher den Versuch machen wird, die Lehre von der Variabilität der Bakterien zur Stützung der Pettenkoferschen Theorien heranzuziehen, wie dies neuerdings von gewissen Neu-Pettenkoferianern wie Wolter, Versmann u. a. versucht worden ist.

Nachdem sich die Paratyphusforschung, angeregt durch die Untersuchungen der Kieler Schule, vornehmlich mit der Trennung von echten Schottmüller-Stämmen und echten Fleischvergiftern beschäftigte, fanden sich neben den Ansichten über vollständige Trennung bzw. vollständige Ablehnung jeglicher Unterscheidungsmöglichkeiten auch eine Anzahl von Beobachtungen, die auf das Vorhandensein von Variationen und Uebergangsformen zwischen dem echten Paratyphus B hominis (Schottmüller) und den Fleischvergiftern vom Typus Breslau hinwiesen. Bereits die Kieler Schule selbst konnte im kulturellen Verhalten, speziell hinsichtlich der Wallbildung, Schwankungen wesentlicher Art feststellen. Bei alten Kulturen sowie nach Tierpassagen trat ein vollkommener Verlust des Wallbildungsphänomens in Erscheinung, und R. Müller weist darauf hin, daß sich aus alten Laboratoriumskulturen nichtwallbildende Kolonien abspalten lassen, die auch bei mehrjähriger Weiterzüchtung keinen Rückschlag in die schleimig wachsende Form zeigen.

Angesichts der zunehmenden Bedeutung der Lehre von den Bakteriophagen nahm Sonnenschein Veranlassung, am Institut von Reiner Müller den Einfluß der Bakteriophagenwirkung auf die einzelnen Kulturen des Paratyphus B hominis zu studieren. Es gelang ihm, eine sogenannte inagglutinable Mucosus-Form zu züchten, die unter der bakteriophagenhemmenden und entschleimenden Wirkung der Galle wiederum einen wallosen, agglutinablen Typ abspaltete. Letzterer Typus kann dann durch Bakteriophagenwirkung wieder in die Mucosus-Form zurückgeführt werden. Unter Einwirkung eines besonders gezüchteten Bakteriophagen ist es dann möglich, aus dieser zuletzt genannten Mucosus-Form wieder die normale schleimwallbildende Form zu gewinnen. Sonnenschein weist besonders darauf hin, daß eine Identität zwischen seiner wallosen Form und dem Bacillus enteritidis Breslau selbstverständlich nicht besteht.

Im Prager Institut konnten Breinl und Fischer bei Variabilitätsstudien zahlreiche Varianten des Paratyphus B Schottmüller abspalten und sie beschreiben Schleimkolonien, Riesenkolonien und auch Zwergkolonien. Besonders bemerkenswert ist unter den verschiedenen Modifikationen und Variantenbildungen unseres Erachtens die Entstehung einer Kolonieform ohne Wall, mit gefalteter Oberfläche und zentraler Delle aus einem echten Schottmüller-Stamm. Breinl und Fischer sowie Fürth gelang es angeblich, je aus einem echtenB-Stamm und einem echten Fleischvergifter sogenannte O-Formen zu züchten, die sich serologisch völlig identisch verhielten. In bezug auf das serologische Verhalten beschreibt neben anderen Untersuchern vor allem Olitzky sogenannte „Uebergangsformen". Fischer beschreibt den Verlust des nach Schiff für den Bacillus enteritidis Breslau spezifischen thermolabilen Antigens. Seiffert führt das häufige Schwanken der Agglutinabilität innerhalb der Paratyphus B-Gruppe auf deren Variabilität zurück und auch Olitzky beschreibt neben solchen Stämmen, die nach den Regeln der Kieler Schule als typische Schottmüller- bzw. typische Breslau-Stämme anzusprechen sind, noch Kulturen, die eine Zwischenstellung einnehmen sollen.

Die in der Literatur häufig zitierten Uebergänge zwischen Schottmüller- und Breslau-Typen veranlaßten, wie bereits oben erwähnt, Uhlenhuth und Seiffert zu ihren Untersuchungen über die Variabilität innerhalb der Paratyphusgruppe. Es ist ihnen gelungen, serologisch und kulturell Fleischvergiftertypen in den Typ Paratyphi B hominis und umgekehrt den Paratyphi B hominis in einen Fleischvergiftertyp überzuführen. Serologisch besteht diese Aenderung nach den Angaben von Uhlenhuth und Seiffert in einem Rezeptorenverlust bzw. in einer Vermehrung des Rezeptorenapparates. Kulturell finden wir bei diesen Beobachtungen den Verlust bzw. das Auftreten des Wallbildungsphänomens. Uhlenhuth und Seiffert glauben also unbedingt an der Arteinheit innerhalb der Paratyphusgruppe festhalten zu müssen, sie erkennen aber einzelne wohl differenzierte Typen an, zwischen denen kulturell und serologisch Uebergänge, wenn auch selten, möglich seien.

Zu gleichartigen Ergebnissen kommt bekanntlich Elkeles bei seinen Studien zum Wallbildungsphänomen. Ihm gelang es durch Erhöhung der NaCl-Konzentration sowie durch

Erhöhung der H-Ionen-Konzentration Breslau-Bazillen angeblich zur Schleimwallbildung zu bringen, ein Ereignis, das er auch spontan auftreten sah. Jeder Breslau-Stamm enthält nach Elkeles das potentielle Vermögen zur Schleimwallbildung. Elkeles wie auch Uhlenhuth und Seiffert wollen aus der Möglichkeit einer Variation bei den verschiedenen Paratyphazeen auch die Uebergänge zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern erklären.

Fassen wir die in der Literatur gesammelten Erkenntnisse zur Typenfrage innerhalb der Paratyphusgruppe zusammen, so können wir feststellen, daß auf der einen Seite sowohl bakteriologisch wie serologisch eine völlige Trennung des Paratyphus B hominis, des Bacillus enteritidis Breslau, des Bacillus suipestifer und des Bacillus enteritidis Gärtner durchgeführt erscheint (Kieler Schule u. a.), wogegen von einem kleineren Teil der Forscher (Fränkel und Much) eine solche Trennung vollkommen abgelehnt wird. Ein großer Teil der Bearbeiter dieses Gebietes kommt zwar zur Anerkennung der Typendifferenzierung an sich, lehnt aber die Artverschiedenheit der einzelnen Typen ab und will diese einzelnen Typen nur als verschiedene Modifikationen einer einheitlichen Art angesehen wissen. Gerade die Vertreter der letzteren Ansicht erkennen die große Bedeutung der Typendifferenzierung für die Epidemiologie und für die praktische Seuchenbekämpfung der verschiedenen paratyphösen Krankheitsbilder.

Schon weiter oben habe ich darauf hingewiesen, welche Bedeutung den verschiedenen tierpathogenen Paratyphazeen für die Erkrankungen des Menschen beigemessen wird, und welche gegensätzlichen Ansichten in dieser Frage bestehen. Es muß deshalb in diesem Zusammenhang erwähnt werden, daß sich neuerdings doch die Stimmen mehren, die dem Bacillus suipestifer auch in der Humanpathologie eine gewisse Bedeutung zuweisen zu müssen glauben (Demnitz, Lütje u. a.). Auch zwischen Mäusetyphusbazillen, Rattenschädlingen und menschlichen Erkrankungen wird in bestimmten Fällen wohl ebenfalls ein Zusammenhang angenommen werden müssen. Ich möchte es indessen nicht unterlassen, hier nochmals darauf hinzuweisen, daß Uhlenhuth und Seiffert die Uebertragung der durch spezifische Tierseuchenerreger bedingten tierischen Erkrankungen auf den Menschen ablehnen (siehe oben). Für die Entstehung der Gastroenteritis (paratyphosa) acuta kommen in der Hauptsache drei Infektionsquellen in Betracht: 1) menschliche Bazillenausscheider — es kommen hier in der Regel nur solche Menschen in Frage, die alimentär aufgenommene Fleischvergifter passager wieder ausscheiden —; 2) bazillentragende Ratten und Mäuse (diese können sehr leicht mit menschenpathogenen Bazillen infiziert werden [Xylander, Ickert, Salthe, Krumwide]); 3) der bazillenhaltige Kot notgeschlachteter Tiere.

Die Uebertragung der Erreger des typhösen Krankheitsbildes findet in der Regel von Mensch zu Mensch statt. Es besteht dabei sicher eine Aehnlichkeit von Typhusepidemien und echten Paratyphus B-Epidemien; jedenfalls berichtet Bitter über einen gleichzeitigen Anstieg beider Erkrankungen. Da aber die systematische Bekämpfung des Paratyphus bisher erfolglos war, nimmt Uhlenhuth noch andere ungeklärte Momente bei der Paratyphusepidemiologie als wirksam an. Eine bedeutsame Rolle bei der Entstehung des Paratyphus abdominalis spielen zweifellos die sogenannten Dauerausscheider. Bitter, Knorr u. a. kennen Dauerausscheider indessen nur bei Infektionen mit echten Schottmüller-Bazillen. Sämtliche Bearbeiter, die zu der epidemiologischen Seite der Typendifferenzierung Stellung genommen haben, bestätigen zudem mehr oder weniger die Tatsache, daß bei Breslau- und Gärtner-Infektionen die Kontaktinfektion die Ausnahme, bei Paratyphus B Schottmüller-Infektionen aber die Regel darstellt. Breslau- und Gärtner-Infektionen nehmen ihren Ausgang in der Regel vom Tierkörper, wogegen der Paratyphus B hominis nur vom Menschen übertragen wird und wohl auch nur vom Menschen übertragen werden kann, da ein Vorkommen der echten Schottmüller-Type beim Tier heute mehr als zweifelhaft erscheint. Daß die Kontaktinfektion mit dem echten Paratyphus B Schottmüller gelegentlich durch ein Nahrungsmittel, speziell durch sekundärinfiziertes Fleisch, vermittelt wird, ändert an dem Prinzip der Kontaktinfektion beim echten Paratyphus B hominis praktisch nichts. Wenn ausnahmsweise solche Fleischvergiftungen mit dem Bacillus paratyphi B vorkommen, so wird dann in der Regel klinisch ein typhöser Krankheitsverlauf beobachtet, wobei dem typhösen Krankheitsbild ein gastroenteritisches Initialstadium vorausgehen kann, aber nicht unbedingt vorausgehen muß.

Die Epidemiologie des Paratyphus B läßt also ein deutliches Streben nach Differenzierung der Krankheitsbilder erkennen, wenn auch diese Differenzierung noch nicht als abgeschlossen gelten kann, wie dies ja auch die ausnahmsweise auftretenden Uebergänge des einen Krankheitsbildes in das andere deutlich beweisen.

Eine praktische Verwertung dieser epidemiologischen Feststellungen sehen wir in der Forderung, die Fälle von Paratyphus abdominalis in gleicher Weise zu isolieren wie den echten Typhus, während bei der durch Breslau-Bazillen bedingten Gastroenteritis solche strengen Isolierungsmaßnahmen nicht gefordert werden brauchen, weil bei diesem Krankheitsbild die Gefahr einer direkten Kontaktinfektion denkbar gering erscheint. Gelegentlich des Mikrobiologentages 1925 hat Knorr in einer Diskussionsbemerkung zum Referat Thema „Paratyphus" diese Tatsache auf Grund seiner Erfahrungen in der bakteriologischen Untersuchungsanstalt Erlangen mit besonderem Nachdruck hervorgehoben.

Parallel mit dem in der epidemiologischen Forschung erkennbaren Streben nach Diffe-

renzierung geht auch die Differenzierung im klinischen Krankheitsbild. Schon in der vorbakteriologischen Aera teilte Bollinger die Fleischvergiftungen in choleraähnliche, gastroenteritische und typhöse Erkrankungsformen ein. Schottmüller, Uhlenhuth und Hübener haben sich dieser Einteilung angeschlossen. Nach einschlägigen Mitteilungen sind nicht nur alle drei Formen im Verlaufe einer und derselben Epidemie bei verschiedenen Personen beobachtet worden, die verschiedenen Krankheitsbilder können vielmehr auch bei dem gleichen Patienten ineinander übergehen. Nach Schottmüller ist die Eigentümlichkeit des klinischen Verlaufs abhängig vom Infektionsmodus (Menge der aufgenommenen Keime und Art der Uebertragung), von der individuell verschiedenen Reaktionsfähigkeit des menschlichen Organismus und endlich von der Lokalisation des Erregers. Die Fleischvergiftung ist dabei durch die Giftbildung und die mangelnde Infektiösität ihres Erregers ausgezeichnet, während der typische Paratyphus abdominalis als ein rein infektiöser Prozeß zu gelten hat.

Bitter, R. Müller u. a. haben an der Hand ihres Materials festgestellt, daß der echte Paratyphus abdominalis durch den Bacillus paratyphi B Schottmüller, die Gastroenteritis acuta aber durch den Bacillus enteritidis Breslau hervorgerufen wird. Von klinischer Seite wird die Ansicht, daß diese beiden klinisch differenten Krankheitsbilder auch von verschiedenen Erregern hervorgerufen werden, besonders von Jürgens und von Schittenhelm geteilt. So hat z. B. Schittenhelm im Felde nie gastroenteritische Formen, sondern nur oder doch vorwiegend Fälle mit typhösem Verlauf und Kontaktinfektion gesehen, eine Beobachtung, die auch Stintzing bestätigt hat. Schittenhelm führt die Verschiedenheit der Krankheitsbilder auf die Verschiedenheit der Erreger im Sinne Bitters zurück.

Aber schon bald nach der Veröffentlichung der Kieler Regel finden sich in der Literatur Mitteilungen über Abweichungen im klinischen Krankheitsbild. Es wird von zahlreichen Fällen berichtet, wo sich im Anschluß an eine durch den Bacillus paratyphi B Schottmüller hervorgerufene Gastroenteritis ein echtes typhöses Krankheitsbild entwickelt hatte (Hamburger und Rosenthal, Wiechels, Schiefer, Knorr, Hage, Uhlenhuth und Seiffert, Graetz u. a.). Wie W. Gärtner mit Recht hervorhebt, läßt sich der gastroenteritische Beginn derartiger Fälle zwanglos dadurch erklären, daß bei postmortaler Infektion von Nahrungsmitteln durch echte Schottmüller-Bakterien in den fraglichen Nahrungsmitteln Toxine und Zerfallsprodukte entstehen, die dann innerhalb des menschlichen Organismus das toxisch bedingte gastroenteritische Initialstadium hervorrufen, dem sich aber dann innerhalb der üblichen Inkubationszeit das typhöse Krankheitsbild als Folge der bakteriellen Infektion anschließt. Hage zieht aus dieser Tatsache den Schluß, daß man, sofern bei einer Gastroenteritis der schleimwallbildende Paratyphi B Schottmüller gezüchtet wird, mit großer Wahrscheinlichkeit einen weiteren typhösen Verlauf erwarten könne. Daß es aber auch noch nach dem gastroenteritischen Beginn nicht zwangsläufig zur Entstehung eines typhösen Krankheitsbildes zu kommen braucht, daß es unter Umständen nur zur Entwickelung eines abortiv verlaufenden Paratyphus abdominalis kommt, haben Graetz u. a. nachdrücklich hervorgehoben. Zweifellos handelt es sich in solchen Fällen um einen atypischen Verlauf des Paratyphus abdominalis, wie ihn ja auch Schottmüller für den echten Typhus in Form des sogenannten abortiven Verlaufs anerkennt. Im übrigen liegt ja auch beim echten Typhus abdominalis das Vorkommen einer Gastroenteritis typhosa im Bereiche der Möglichkeit (Jürgens) und wir selbst haben unter unserem eigenen Material verschiedene Fälle von echtem Typhus abdominalis beobachten können, bei denen der gastroenteritische Beginn außer jedem Zweifel steht.

Für den unterschiedlichen Verlauf der verschiedenen Paratyphusinfektionen muß selbst Schottmüller, der an sich jegliche Differenzierung ablehnt, zugeben, daß die Identität der Erreger keine absolute ist. Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß der echte Bacillus paratyphi B als der Erreger des typhösen Krankheitsbildes zu gelten hat, wobei dem typhösen Krankheitsbild unter besonderen Bedingungen ein gastroenteritisches Initialstadium vorausgehen kann. Das typhöse Krankheitsbild braucht dabei klinisch keineswegs zwangsläufig in Erscheinung zu treten.

Der Bacillus enteritidis Breslau ist in der Literatur nur als Erreger der Gastroenteritis beschrieben. Unseres Wissens haben nur Fränkel und Much sowie Holm und Levy typhöse Krankheitsbilder nach Breslau-Infektion beschrieben. Der letztgenannte Fall ist bakteriologisch viel zu ungeklärt, um anerkannt werden zu können. Den Fall von Fränkel und Much hat die Kieler Schule als Mischinfektion zu erklären versucht, eine Erklärung, die von Fränkel und Much zwar abgelehnt wird, die unseres Erachtens aber nicht ohne weiteres von der Hand gewiesen werden kann, wenn man bedenkt, daß solche Mischinfektionen nach den Mitteilungen von Schiff auch im Kriege häufiger beobachtet werden konnten. Dabei darf für den Fall von Fränkel und Much nicht außer Acht gelassen werden, daß zwischen der Beobachtung des Falles und der Identifizierung des fraglichen Keimes etwa 15 Jahre lagen, eine Zeitspanne, in der eine solche Kultur erfahrungsgemäß allerlei Schicksale durchgemacht haben kann. Es erscheint jedenfalls nicht angängig, die Möglichkeit einer solchen Mischinfektion mit einer kurzen Handbewegung abzutun, zumal zur Zeit der ersten Isolierung der Erreger eine Differenzierung nach den Prinzipien der Kieler Schule sicher nicht durchgeführt worden war.

Auch Uhlenhuth erwähnt übrigens in seinem Referat von 1925 einen Fall von Breslau-

Infektion mit einem nach seiner Ansicht typischen typhösen Verlauf des Krankheitsbildes. Daneben finden sich in der Literatur aber auch Beobachtungen chronischer Enteritiden, die durch Breslau-Bazillen bedingt waren (Bitter, Straub).

Zweifellos handelt es sich aber bei den zuletzt genannten Beobachtungen um atypische Krankheitsbilder, die an sich gerne herangezogen werden, wenn gegen die Lehre der Kieler Schule Sturm gelaufen werden soll, die aber, angesichts der offen in die Augen springenden Unzulänglichkeit der Beobachtungen, keineswegs immer volle Beweiskraft beanspruchen können.

Es sei in diesem Zusammenhang einmal mit Nachdruck hervorgehoben, daß für eine einwandfreie Klärung der schwebenden Fragen verlangt werden muß, daß jeder, der von klinischer oder bakteriologischer Seite an das Paratyphusproblem herangeht, sich einerseits über die Grundlagen der modernen bakteriologischen Differenzierungsmethoden vollkommen klar wird und sich nicht nur damit begnügt, einen fraglichen Stamm nur einmal auf Drigalski- oder Endo-Agar hinsichtlich des Wallphänomens zu überprüfen oder vermittels einer einmaligen serologischen Absättigung in eine bestimmte Gruppe einzureihen. Es darf aber andererseits auch nicht versucht werden, Krankheitsbilder, die nun einmal nicht schemamäßig verlaufen, in ein möglichst enges Schema einpressen zu wollen.

Wenn man diese Forderungen in ausreichendem Umfange berücksichtigt, dann ergibt sich auf Grund eines Ueberblickes namentlich auch über neuere Literatur die Tatsache, daß der Bacillus paratyphi B Schottmüller als prinzipieller Urheber des typhösen Krankheitsbildes unter besonderen Umständen eine Gastroenteritis hervorrufen kann, aber keineswegs hervorrufen muß, wogegen der Bacillus enteritidis Breslau stets eine Gastroenteritis acuta erzeugt, aber nie oder doch wenigstens so gut wie nie ein typhöses Krankheitsbild bedingt.

Wenn wir die hinsichtlich der Typendifferenzierung der Paratyphazeen für uns bedeutsamen Ergebnisse aus der Literatur kurz zusammenfassen, so erkennen wir folgendes: Bakteriologisch und serologisch besteht innerhalb der Paratyphusgruppe die Möglichkeit einer Typendifferenzierung zwischen dem Erreger des typhösen Krankheitsbildes und den Erregern der Gastroenteritis acuta. Für die praktische Untersuchungstätigkeit sind diese Differenzen so gut wie regelmäßig und ohne besondere Schwierigkeiten zu diagnostizieren. Den bakteriologisch und serologisch erkennbaren Unterschieden entsprechen solche im epidemiologischen Verhalten der einzelnen Typen. Auch klinisch wird sich in der überwiegenden Zahl der Fälle eine klare, der bakteriologischen Diagnostik entsprechende Differenzierung durchführen lassen. Uebergänge im bakteriologisch-serologischen Verhalten der einzelnen Typen, wie im klinischen Verlauf einzelner Fälle sind relativ zu selten beobachtet, als daß sie den praktischen Wert der Typendifferenzierung für Diagnostik, Prognose und Seuchenbekämpfung wesentlich beeinträchtigen könnten (vgl. auch Seiffert, Münch. med. Wochenschr., 1927, No. 11 u. 12).

Eigene Untersuchungen.

Angesichts der sich zum Teil recht erheblich widersprechenden Angaben der neueren Paratyphusliteratur wurde ich beauftragt, die im Laufe der letzten Jahre gesammelten Paratyphusstämme bzw. Fälle von Paratyphuserkrankungen, soweit sie vom Bakteriologischen Institut des Allg. Krankenhauses Barmbeck bakteriologisch diagnostiziert worden waren und die Stämme in der Sammlung des Instituts vorhanden waren, nach den Gesichtspunkten, die sich aus dem Literaturstudium ergaben, zu überprüfen und das Ergebnis zusammenzustellen.

Es handelt sich dabei um 190 Fälle von paratyphösen Infektionen und um 450 einzeln gezüchtete Stämme. die in den Jahren 1915—1925 kulturell hatten isoliert werden können. Die Stämme waren seinerzeit aus Blut, Stuhl, Urin oder Eiter in der von Graetz und Jantzen beschriebenen Art und Weise gewonnen worden. Die Stämme wurden nach ihrer Gewinnung der Sammlung des Institutes einverleibt, wobei allerdings bei den älteren Jahrgängen, angesichts der starken Belastung des Instituts mit praktischen Aufgaben, an eine Einordnung der Stämme in das Schema der Kieler Schule nicht hatte gedacht werden können. Um ein Eintrocknen der Stämme zu verhindern, wurden die Sammlungskulturen dann in regelmäßigen Intervallen auf neue Schrägagarröhrchen überimpft und dann im Eisschrank aufbewahrt. Wir sind uns wohl bewußt, daß in einem solchen Verfahren eine gewisse Gefahr liegt, denn in einem großen Laboratorium, welches allein für praktische Zwecke

jährlich bis zu 40000 Materialproben zu untersuchen hat, ist es bei aller Sorgfalt wohl unmöglich, jegliche Verwechslung unter den Stämmen zu vermeiden. Wir haben schon weiter oben gelegentlich der Besprechung des Falles von Fränkel und Much auf die Möglichkeit solcher Verwechslungen hingewiesen, und dieser Versuchsfehler ist unseres Erachtens bei der Beurteilung länger zurückliegender Fälle viel zu wenig in Rechnung gestellt worden. Nur bei Seiffert findet sich die Angabe, daß man allein durch persönliches Ueberimpfen der Stämme einen derartigen Fehler vermeiden kann, womit naturgemäß die Möglichkeit von Irrtümern zugegeben wird, sofern diese Bedingung nicht erfüllt werden konnte.

Graetz hat bereits gelegentlich der Mikrobiologentagung in Frankfurt (1925) in großen Zügen über die in seinem Institut gewonnenen Befunde berichtet. Danach haben sich sämtliche Paratyphusstämme, frisch gezüchtet, im Sinne der von der Kieler Schule aufgestellten Regel verhalten. Graetz machte allerdings die Einschränkung, daß er neben Fällen von echtem Paratyphus abdominalis, hervorgerufen durch den Bac. paratyphi B Schottmüller, auch Fälle von Schottmüller-Infektionen gefunden habe, bei denen sich an eine Gastroenteritis acuta ein typhöses Krankheitsbild angeschlossen hatte. Letzteres konnte sogar abortiv verlaufen bzw. völlig fehlen. Praktisch ist es jedenfalls möglich gewesen, frisch gezüchtete Stämme des Bac. paratyphi B Schottmüller bzw. des Bac. enteritidis Breslau deutlich differenziert zu erkennen.

In den letzten 2 Jahren, in denen ich Gelegenheit hatte, zahlreiche Paratyphusstämme zu diagnostizieren und zu beurteilen, gelang mir bei Verwendung geeigneter Nährböden stets die Identifizierung der fraglichen Stämme im Sinne der Kieler Schule. Dabei ist mir kein Fall in Erinnerung, der nicht auch klinisch den Regeln der Kieler Schule entsprochen hätte. Als ich seinerzeit den Auftrag erhielt, das gesamte Paratyphusmaterial des Institutes bakteriologisch und klinisch zu überarbeiten, bestand zunächst eigentlich nur die Absicht, die Stämme hinsichtlich des Wallbildungsphänomens und des Verhaltens gegenüber monovalenten Seris zu überprüfen, um festzustellen, inwieweit die Ergebnisse der bakteriologischen Differenzierung mit dem klinischen Verhalten der einzelnen Fälle in Einklang zu bringen seien.

Es zeigte sich aber sehr bald, daß das Wallbildungsphänomen bei den geprüften Stämmen recht wechselnd auftrat, und daß namentlich eine Differenzierung der alten Sammlungsstämme so gut wie unmöglich schien, im Gegensatz zu der relativ leichten Differenzierbarkeit frisch aus dem erkrankten Organismus gezüchteter Stämme. Aus diesem Grunde wurden sämtliche Stämme, soweit sie nicht von vornherein vollkommen eindeutig als zu einer der beiden Typen gehörig identifiziert werden konnten, auf Fleischwasseragar mit verschiedener H-Ionenkonzentration, auf Fleischwasseragar mit verschiedenem NaCl-Gehalt und endlich auf Raffinoseagar hinsichtlich ihres kulturellen Verhaltens geprüft. Dabei wurden wesentliche Einblicke in das Kulturbild des wallbildenden Bac. paratyphi B Schottmüller wie auch des Bac. enteritidis Breslau gewonnen, die es notwendig erscheinen lassen, vor allem einmal dazu Stellung zu nehmen, welche Faktoren das Kulturbild der Paratyphazeen in der einen oder anderen Richtung zu beeinflussen vermögen.

Ich bin mir wohl bewußt, daß es im Prinzip nicht möglich ist, auf den oben genannten verschiedenen Nährböden eine diagnostisch und klinisch verwertbare und allgemein anerkennbare Trennung durchzuführen. Trotzdem glaubte ich aber die Ergebnisse der bakteriologischen Differenzierungsversuche mit den klinischen Befunden vergleichen zu dürfen, weil erstens das

Verhalten der einzelnen Stämme auf den verschiedenen Nährböden ein im allgemeinen einheitliches war, und weil zudem dadurch gezeigt werden kann, inwieweit Beschreibungen und Beurteilungen älterer Epidemien, deren Ergebnisse vielfach ohne die erforderliche Kritik veröffentlicht worden sind, für die Beantwortung offener Fragen verwertbar sind.

Durch die Anwendung der verschiedenartigen Nährböden war dann die Arbeit in ihrem Umfang weit über das beabsichtigte Maß hinaus gewachsen. Es mußte deshalb schon aus technischen Gründen davon Abstand genommen werden, in eine Prüfung der Unterscheidungsmerkmale, soweit sie sich auf den Rezeptorenapparat und auf die Mäusepathogenität erstrecken, einzutreten. Die Behandlung dieser Fragen muß einer späteren Bearbeitung vorbehalten werden.

Das Kulturbild der einzelnen Paratyphazeen konnte ich, wie bereits oben erwähnt, am besten beurteilen, wenn ich die einzelnen Stämme als sogenannte Makrokolonien auf Endo-Gaßner-Agar sowie auf Fleischwasseragar mit wechselnder H-Ionenkonzentration bzw. mit wechselndem NaCl-Gehalt aussäte. Es geschah dies in der Weise, daß aus einer 17—24stünd. Traubenzuckerbouillonkultur mit Hilfe einer Platinöse ein kleiner Tropfen der Anreicherung auf den jeweiligen Nährboden gebracht wurde. Es wurde dabei darauf geachtet, daß die einzelnen Kolonien nicht zu nahe nebeneinander zu stehen kamen, weil die Entfernung der einzelnen Kolonien voneinander einen wesentlichen Einfluß auf die Entwicklung des Kulturbildes hat, eine Beobachtung, über die in der Literatur mehrfach berichtet wird, und die auch wir in vollem Umfang bestätigen konnten. Es wurde also in dieser Hinsicht ein Optimum der Versuchsbedingungen erstrebt. Nach einem 17—24stünd. Aufenthalt im Brutschrank wurde dann die Kultur in einer feuchten Kammer bei Zimmertemperatur gehalten und dabei fortlaufend in ihrer Entwicklung beobachtet. Nach einer Beobachtungszeit von durchschnittlich 8—10 Tagen wurden dann die erkennbaren Kulturbilder protokolliert und zum Teil photographisch festgehalten. Es hatte sich uns gezeigt, daß diese Zeit für die Entwicklung und vor allem für die endgültige Beurteilung des Kulturbildes älterer Paratyphusstämme unbedingt notwendig ist. Innerhalb dieser Beobachtungszeit von 8—10 Tagen konnten wir dann weitgehendste Aenderungen bzw. Entwicklungen zu den nach unserer Ansicht typischen Strukturen beobachten. Nach der genannten Zeit blieb die Struktur bei fast allen Stämmen gleichmäßig unverändert.

Wenn wir nun beurteilen wollen, inwieweit die einzelnen oben genannten Faktoren (H-Ionenkonzentration, Salzgehalt, Anwesenheit bestimmter Zuckerarten) einen Einfluß auf das Kulturbild der einzelnen Paratyphustypen haben, so müssen wir erst darüber Klarheit gewinnen, welche Kulturbilder denn für die einzelnen uns vorwiegend interessierenden Typen charakteristisch sind. Erst dann kann versucht werden, inwieweit diese einzelnen von uns als typisch angesprochenen Kulturbilder, die auch als Standardtypen bezeichnet werden könnten, durch die verschiedenen Lebens- und Ernährungsbedingungen beeinflußt werden.

In unserem Institut werden sämtliche frisch gewonnenen Stämme in der oben angegebenen Art zunächst auf Endoagar als Makrokolonien ausgesät. Sofern die bei der Prüfung der einzelnen Stämme verwendeten Nährböden eine gleichmäßige optimale Zusammensetzung hatten, war es in den letzten 2 Jahren stets möglich gewesen, fragliche Keime auf Grund der Beurteilung des Kulturbildes der Makrokolonien entweder als Bac. paratyphi B hominis Schottmüller oder aber als Bac. enteritidis Breslau anzusprechen.

Das Kulturbild des Bac. paratyphi B Schottmüller imponiert vor allem

durch seinen Schleimwall, der nach unseren Erfahrungen bei frischen Kulturen nie fehlt und stets vollkommen ausgebildet ist. Dabei erscheint die mehr oder weniger häufig beobachtete und beschriebene radiäre Streifung dieser Wälle unabhängig von der Art des Stammes. Diese radiäre Streifung wechselt, wie wir noch sehen werden, nicht nur bei älteren Stämmen, wir hatten diesen Wechsel vielmehr auch bei frischen Stämmen im größten Umfange beobachten können. Der innere Teil der Makrokolonien, der vom Wall umschlossen wird, ist in der Regel glatt, vielfach aber ist von uns auch beobachtet worden, daß dieser innere Teil geriffelt und in kleinere Felder geteilt erschien. Die Entwicklung der Makrokolonie zu diesem, man könnte sagen, ausgewachsenen Typ eines Bac. paratyphi B Schottmüller geht in der Weise vor sich, daß sich zuerst der Rand der Kolonie wie ein Saum über das Zentrum erhebt, aus dem man dann den eigentlichen Wall unter Schleimentwicklung entstehen sehen kann. Auch bei frischen Stämmen hat man aber manchmal den Eindruck, als ob sich der Wall von irgendeiner Stelle des Randes der Kolonie aus wie eine Schlange um die Kolonie herumschiebt. Sofern eine Riffelung oder besser gesagt eine Felderung im Innern der Kolonie eintritt, wird diese mit längerer Beobachtungsdauer wesentlich deutlicher. Die Entwicklung der Makrokolonie ist bei frischen Stämmen gewöhnlich schon nach 3 Tagen so weit vorgeschritten, daß man den Bac. paratyphi B Schottmüller ohne Schwierigkeiten als solchen diagnostizieren kann. Bei längerer Beobachtungszeit kann der Wall erheblichen Veränderungen unterliegen. Er sinkt wie eingetrocknet zusammen, nur in bestimmten Abständen bleiben einzelne radiär gestellte Leisten, etwa in der Höhe des ehemals vorhandenen Schleimwalles, bestehen. Nach mehreren Wochen erscheint der Wall schließlich nur noch als Randleiste. Die Kolonie dehnt sich dann auch außerhalb des Walles noch weiter aus. In gleicher Ebene mit dem zentralen Teil der Kolonie entwickelt sich im Zusammenhang mit dem Wall ein neuer Rand, der, nach außen zu wie eine Festungsglacis abfallend, allmählich in die Ebene des Nährbodens übergeht. Das wäre in großen Zügen das Kulturbild des frisch gezüchteten Bac. paratyphi B. Schottmüller. Es ist unseres Erachtens ausreichend differenziert, und wir glauben mit vollem Recht die in der Literatur mehrfach angegebene Brauchbarkeit für die praktische Diagnostik bestätigen zu können.

Wie ich bereits an anderer Stelle hervorgehoben habe, finden sich in der Literatur nur wenige Angaben über ein für den Bac. enteritidis Breslau typisches Kulturbild. Gewöhnlich begnügt man sich mit der Angabe einer mangelnden Wallbildung. Daß dies einer ernsten Kritik nicht standhält, hat das Studium der einschlägigen Literatur bereits zur Genüge ergeben.

Unter der Voraussetzung der ausreichenden Homogenität der von uns verwendeten Nährsubstrate zeigte sich uns das folgende, nach unseren Erfahrungen durchaus typische Kulturbild des Bac. enteritidis Breslau. In der gleichen Zeit, in der sich beim Bac. paratyphi B Schottmüller der Schleimwall als wohlerkennbares Unterscheidungsmerkmal entwickelt, tritt beim frisch gezüchteten Bac. enteritidis Breslau unter gleichartigen Lebens- und Ernährungsbedingungen eine Felderung bzw. Riffelung und Fältelung — oder wie man diesen Vorgang sonst bezeichnen will — an der Kolonie auf. Die Strukturen der typisch entwickelten Breslau-Kolonien sind dabei so charakteristisch, daß die Differenz gegenüber der Schottmüller-Kolonie auch dem Laien sofort ins Auge springt. Besonders schön und instruktiv sind diese Strukturen in den photographischen Aufnahmen einschlägiger Kolonien zu erkennen, wie sie Graetz seinem Vortrag auf der Mikrobiologentagung in Frankfurt (1925) beigegeben hat. In dieser schönen Form kommt die Struktur der Breslau-Kolonie vielleicht ja nicht immer zum Ausdruck, ist aber doch stets so weit

entwickelt, daß sie als Unterscheidungsmerkmal gegenüber der Kolonie des Bac. paratyphi B verwertet werden kann. In der Regel hat sich um einen zentralen Teil, der in verschiedene Felder eingeteilt ist, eine rosettenartige und durch strahlenförmige, auch als „korallenförmig" bezeichnete Leisten in einzelne Felder geteilte Kolonie entwickelt. Ich habe häufig den Eindruck gehabt, eine Art Meßtischblatt vor mir zu haben, das die Einteilung einer Landschaft in verschieden bebaute Felder zeigt, die durch Gräben oder Knicks voneinander getrennt sind. Mit längerer Dauer der Beobachtung wird diese Struktur deutlicher.

Wir halten diese Struktur für das typische Kulturbild des Bac. enteritidis Breslau und möchten darauf hinweisen, daß die klinische Beobachtung einschlägiger Fälle, sowie die übrigen bakteriologisch-serologischen Differenzierungsmethoden unsere Auffassung vollkommen bestätigt haben.

Können wir also bei frischen Stämmen schon auf Grund des Kulturbildes entscheiden, welchem Typ der einzelne jeweils isolierte Stamm zugehört, so liegen die Dinge, wie ja auch die Literatur bereits gelehrt hat, bei älteren Stämmen keineswegs so einfach. Ich habe bereits oben ausgeführt, welchen Lebens- und Ernährungsbedingungen ein großer Teil der von mir geprüften Stämme ausgesetzt gewesen war. Die fraglichen Stämme sind also nicht als frisch gezüchtet im oben genannten Sinne anzusehen. Es erschien also von Interesse, festzustellen, inwieweit alte Kulturen hinsichtlich ihres Kulturbildes ein Abweichen von frisch gezüchteten Stämmen erkennen lassen.

Bei Verfolgung dieser Frage zeigte sich uns die auch von anderer Seite schon hervorgehobene Tatsache, daß sowohl Schottmüller- wie auch Breslau-Stämme das für sie typische Kulturbild, wie es uns bei frischen Kulturen entgegentritt, mehr oder weniger leicht und dann auch mehr oder weniger dauernd und nachhaltig verlieren können. Für den Schottmüller-Bazillus war der Verlust des Wallbildungsvermögens ja bereits aus der Literatur bekannt. Von den zuständigen Beobachtern war aber dabei stets darauf hingewiesen worden, daß die so entstehende wallose Form nicht mit dem Bac. enteritidis Breslau identisch ist. Da die nach unserer Ansicht für das Kulturbild des Bac. enteritidis Breslau wesentlichen Strukturen von seiten anderer Autoren anscheinend nicht beobachtet wurden oder aber doch so gut wie nie erwähnt werden, so kann es nicht besonders befremden, wenn auch über einen Verlust dieser Strukturen keine Beobachtungen mitgeteilt werden.

Wir selbst fanden bei unseren älteren Sammlungsstämmen neben typischen Schleimwallbildern und neben Kolonien, welche nach unserer Ansicht die für Breslau-Stämme typische Struktur zeigten, in erheblicher Anzahl einen Kolonietyp, der einen Zwischentyp zwischen Bac. paratyphi B Schottmüller und Bac. enteritidis Breslau darzustellen schien. Die fragliche Kolonieform entsteht zweifellos dadurch, daß bei den Schottmüller-Stämmen Wallbildungsphänomen, bei den Breslau-Bazillen die charakteristische Fältelung der Kolonie ausbleibt. Wir haben dann auch noch nach mehrtägiger Beobachtung eine Kolonie vor uns, die im allgemeinen keinerlei Struktur zeigt. Das Zentrum einer solchen Kolonie ist mehr oder weniger eingedellt und bei einzelnen Stämmen von einem weißen, sich nicht über die Ebene der Kolonie erhebenden Ring umgeben. Der Rand fällt nach außen allmählich ab und geht so in die Ebene des Nährbodens über. Dieses von uns als glatter Typ bezeichnete Kulturbild zeigte sich uns sowohl bei Aussaat aus frischen Kulturen typischer Schottmüller- wie auch echter Breslau-Bazillen. An der Hand eines ziemlich umfangreichen Materials haben wir den sicheren Eindruck gewonnen, daß die beiden unter optimalen Bedingungen vollauf differenzierten Paratyphazeentypen unter bestimmten schädigenden Einflüssen dieses den beiden

Typen gemeinsame Kulturbild zu erzeugen vermögen. Dabei ist aber mit Nachdruck zu bemerken, daß die beiden Typen deshalb nicht als gleich angesehen werden dürfen, da beide Typen, entsprechend den von uns gemachten Erfahrungen, im allgemeinen die potentielle Fähigkeit behalten, unter gegebenen Umständen das für sie typische Kulturbild zu erzeugen.

Durch Anwendung geeigneter Maßnahmen kann man auch bei älteren Stämmen in den meisten Fällen eine typische Kultur hervorrufen. Es ist selbstverständlich, daß uns nicht in jedem Falle der glatte Typ in der oben beschriebenen Standardform entgegentritt. Entsprechend der jeweils nötigen potentiellen Entwicklungsrichtung dieses Kulturbildes, beim Schottmüller-Bazillus zum Schleimwall, beim Breslau-Bazillus zur gefalteten Struktur, zeigten sich uns auch beim glatten Typ Formen, die vielleicht die Möglichkeit einer Entwicklung nach der einen oder anderen Richtung anzudeuten schienen. Es muß aber abgelehnt werden, allein auf Grund der Tatsache, daß möglicherweise eine solche Andeutung besteht, die Einordnung eines bestimmten Stammes vornehmen zu wollen; denn es darf nicht außer acht gelassen werden, daß eine derartige Andeutung einer Struktur häufig viel zu subjektiv beurteilt wird. Wenn also ein fraglicher Stamm als Schottmüller- bzw. Breslau-Stamm angesprochen werden soll, so muß verlangt werden, daß er unter irgendwelchen Bedingungen das oben beschriebene und für die einzelne Type jeweils charakteristische Kulturbild zeigt. Ist diese Forderung aus irgendwelchen Gründen, speziell infolge zu starken Alterns der Kultur nicht zu erreichen, so ist die Frage der Zugehörigkeit des fraglichen Stammes zu einer bestimmten Paratyphustype auf Grund des Kulturbildes allein nicht zu lösen. Es müssen dann eben noch andere Methoden Platz greifen.

Ich habe dementsprechend die kulturell nicht differenzierten Stämme als „kein Schleimwall, glatter Typ“ bezeichnet. Unter den so bezeichneten Stämmen fanden sich viele, die von dem oben näher gekennzeichneten Standardtyp mehr oder weniger abwichen, ohne jedoch den typischen Kulturbildern zu entsprechen. Es fand sich eine radiäre Streifung des Randes. Diese Streifung machte bei einigen Stämmen den Eindruck von Septen, die vielleicht schleimiger erschienen als der übrige Teil der Kolonie. Bei manchen Stämmen konnten die Angaben von Elkeles bestätigt werden, der in solchen Fällen den Vergleich mit „Neuschnee auf den Bergen“ machte. Es ist richtig, daß dabei manchmal der Eindruck entsteht, als habe man es mit Stämmen zu tun, deren Schleimwallbildungsvermögen gelitten hat. Indessen reicht dieser Eindruck nach unseren Erfahrungen nicht aus, um einen derartigen Stamm als Schleimwallbildner anzusprechen. Den Eindruck einer angedeuteten Schleimwallbildung hat man übrigens auch dann, wenn man beobachtet, wie sich der innere Teil der Kolonie durch eine deutlichen leistenartigen Ring von der Randzone absetzt. Ebenso könnte man, ohne Berücksichtigung der weiter oben für die Einordnung zweifelhafter Stämme zu dem einen oder anderen Typ angegebenen Gesichtspunkte, vielleicht auch solche Stämme als Schleimwallbildner ansprechen, die nach längerer Beobachtungszeit am äußersten Rand ein Weitersprossen der Kolonie nach außen, etwa in der Art von Knospen, erkennen lassen.

Auf der anderen Seite haben wir dann häufig Stämme beobachtet, die wir zwar zu dem glatten Typ rechnen mußten, die aber die für den Breslau-Bazillus typische Struktur angedeutet zeigten. Die Stärke dieser Andeutung ging in ihrer Abhängigkeit von der unterschiedlichen Zusammensetzung des Nährbodens vollkommen mit der Entwicklung der typischen Breslau-Struktur parallel. Der Uebergang dieser glatten Typen zur echten Breslau-Struktur ging dann in der Weise vor sich, daß sich bei Steigerung der optimalen Er-

nährungsbedingungen zuerst im Zentrum der Kolonie die Fältelung oder Riffelung derselben zeigte, während sich der Rand in diesem Zustande noch dem glatten Typ entsprechend verhielt. Erst bei weiterer Anpassung der Zusammensetzung des Nährbodens an die Lebensbedürfnisse des einzelnen Stammes nahm dann auch der Rand die typische Struktur an. In einzelnen Fällen sahen wir aber auch die gefaltete Struktur zuerst am Rand auftreten, während sie erst beim Optimum auch im Zentrum deutlich erkennbar wurde. Auch konnte von uns zum Teil beobachtet werden, daß die Breslau-Struktur in wohl erkennbaren Septen in Erscheinung trat, zwischen denen sich der Rand wie beim glatten Typ verhielt.

In gleicher Weise, wie wir bei der Entwicklung der glatten Type zum Breslau-Typ die erwähnten charakteristischen Septierungen beobachten konnten, war uns dies auch beim Bac. paratyphi B Schottmüller möglich. Angedeutet fanden wir dann den Schleimwall bei Fällen, wo wir den Vergleich mit „Neuschnee" wagen konnten. Wir sahen dann, wie sich randständige Schleimtropfen entwickelten, oder wie der Wall am Rande nur in Gestalt von Schleimknospen vorhanden war. Mehrfach konnten wir beobachten, wie sich bei einer Kolonie, die tagelang das Kulturbild des glatten Typs geboten hatte, plötzlich ein mehr als die Hälfte der Kolonie umfassender Schleimwall bildete, der dann im weiteren Verlauf der Beobachtung sich fast um die ganze Kolonie herumschob. In anderen Fällen war die Wallbildung nur septiert vorhanden, und bei manchen Stämmen war der Rand nur leistenartig verdickt, während wir bei anderer Zusammensetzung des Nährbodens typische Schleimwallbildung nachweisen konnten. Die radiäre Streifung des Walles war wechselnd und unseres Erachtens ohne jeden Wert für die Differenzierung der einzelnen Typen. Ebenso konnte auch die bei frischen Stämmen beobachtete Fältelung des inneren Teils der Kolonie vorhanden sein oder fehlen. Inwieweit ein Schleimigwerden der ganzen Kolonie in irgendeiner Hinsicht differentialdiagnostisch zu verwerten ist, muß ich wegen der relativ seltenen Beobachtung dieser Erscheinung zunächst noch offen lassen.

So bietet sich uns hinsichtlich der einzelnen Typen der Paratyphusgruppe ein ziemlich schillerndes Bild, und es muß weiteren Untersuchungen überlassen werden, die Frage zu beantworten, ob und inwieweit die von uns beobachteten Kulturbilder für die Frage der Variabilität bedeutsam erscheinen. Trotz der Mannigfaltigkeit der Bilder kann man aber doch feststellen: es gibt sowohl für den Bac. paratyphi B Schottmüller als auch für den Bac. enteritidis Breslau jeweils ein durchaus typisches Kulturbild. Durch Schädigungen verschiedener Art kann aber bei beiden Typen das Vermögen, das ihnen jeweils zukommende typische Kulturbild zu erzeugen, mehr oder weniger verloren gehen. Es entsteht dann zunächst der sogenannte glatte Typ. Für diesen glatten Typ besteht aber prinzipiell die Möglichkeit, bei Anwendung geeigneter Wachstumsbedingungen seine ursprünglich erkennbare Struktur entweder vollkommen oder doch wenigstens zum Teil wieder zu erzeugen. Dabei entstehen dann die zahlreichen Uebergänge vom glatten Typ zum wohlausgebildeten Kulturbild der Schottmüller- bzw. der Breslau-Stämme. In solchen Fällen werde ich bei meinen nunmehr folgenden Ausführungen von „Verlustformen" sprechen. Welche Faktoren bei der Entstehung dieser Verlustformen jeweils eine Rolle zu spielen vermögen, werden wir erkennen, wenn wir den Einfluß der jeweils von uns in Anwendung gebrachten Nährböden prüfen.

Unserem ursprünglichen Versuchsplan entsprechend, hatten wir zunächst nur eine Aussaat der einzelnen Stämme auf Endo- und Gaßner-Agar vorgenommen, und zwar in Form der schon beschriebenen Makrokolonien. Dabei

stellte sich heraus, daß eine mehrfache Anlage von Makrokolonien bei ein und demselben Stamme zu sehr verschiedenen Ergebnissen führen konnte, eine Beobachtung, die auf Unstimmigkeiten in der Nährbodenbereitung hinzuweisen schien. In unserem Institut wurde nämlich bei Beginn meiner Arbeit sowohl der Endosche Fuchsinagar wie auch der Gaßnersche Dreifarbennährboden in der ursprünglich angegebenen Art und Weise hergestellt. Insbesondere wurde die Neutralisierung mit Natronlauge vorgenommen und der Lackmus-Neutrale-Nährboden dann mit Sodalösung alkalisiert. Auf Grund dieser Erfahrungen sind wir dann innerhalb der letzten 1½ Jahre dazu übergegangen, jeden Nährboden vermittelst der Indikatoren von Michaelis auf eine bestimmte H-Ionenkonzentration einzustellen und haben seitdem die erforderlichen in ihrer Wirkung stets gleichmäßigen Nährböden. Beim Gaßnerschen Dreifarbennährboden geschieht die Neutralisierung und Alkalisierung in der Weise, daß wir den Nährboden, dem nach Angaben von Michaelis neben 0,3 Proz. Kochsalz noch 0,2 sekundäres Natriumphosphat als Puffer zugesetzt wird, nur mit Natronlauge auf eine H-Ionenkonzentration von 7,4—7,6 p_H einstellen. Beim Endoschen Fuchsinagar neutralisieren wir dagegen, so wie es die ursprüngliche Vorschrift verlangt, mit Natronlauge und alkalisieren dann mit Sodalösung. Auch hierbei wird nur 0,3 Proz. Kochsalz und 0,2 Proz. sekundäres Natriumphosphat als Puffer zugegeben und die endgültige Einstellung des Endo-Agars erfolgt ebenfalls auf eine H-Ionenkonzentration von 7,4—7,6 p_H. Zur Erzielung eines in seiner H-Ionenkonzentration konstanten Nährbodens erscheint die Zugabe von Sodalösung allerdings nicht geeignet. Wir glauben aber aus praktischen Gründen nicht darauf verzichten zu können, da es uns bisher jedenfalls nicht gelungen ist, einen brauchba en Endo-Agar nur mit Verwendung der Natronlauge als Alkali zu erhalten. Derartig eingestellte Nährböden sind nach unseren Erfahrungen in jeder Hinsicth in ihren Ergebnissen gleichmäßig. Die Differenzierung des Bact. coli von den übrigen Mitglieder der Typhus-Paratyphus-Ruhrgruppe gelingt vollkommen gleich- und regelmäßig.

Auf die Bedeutung der H-Ionenkonzentration werde ich noch bei Besprechung der Ergebnisse meiner Versuche mit wechselnder aktueller Azidität zurückkommen. Bei frischen Stämmen gelingt es unter den beschriebenen Verhältnissen stets, auf Endo-Agar das oben ausführlich beschriebene Kulturbild zu erzielen. Bei älteren Stämmen war dies vielleicht nur bei der Hälfte der geprüften Stämme möglich. Dabei erschien es besonders leicht, den Schottmüller-Bazillus zu der ihm zukommenden Schleimwallbildung zu bewegen. Dagegen wurde die typische Breslau-Struktur auf Endo-Agar nur in selteneren Fällen erzielt. Bei den meisten, in unseren Versuchen diagnostizierten Breslau-Typen wurde das hierfür typische Kulturbild auf Nährböden anderer Zusammensetzung erhalten. Es fanden sich selbstverständlich gerade bei den älteren Stämmen die von mir beschriebenen Uebergänge oder Verlustformen beider Typen. Der Endo-Agar hat sich uns dabei wegen der regelmäßigeren Entwicklung der typischen Kulturbilder zur Diagnostik geeigneter erwiesen als der Gaßnersche Dreifarbennährboden. Bei letzterem zeigten mehr Stämme Verlustformen, ja sogar die meisten den sogenannten glatten Typ, der aber nach unseren Erfahrungen weder für die eine noch für die andere Art diagnostisch verwertet werden kann. Mangels einschlägiger Untersuchungen müssen wir es zunächst dahingestellt sein lassen, welche Faktoren bei diesen unterschiedlichen Ergebnissen zwischen Endo- und Gaßner-Agar eine bedeutsame Rolle spielen.

Es muß natürlich auch bei den Resultaten unserer sämtlichen Versuche immer wieder darauf hingewiesen werden, daß wir den Paratyphusbazillen

bei aller angestrebten Gleichmäßigkeit doch sehr wechselnde Ernährungs- und Lebensbedingungen bieten. Die von uns verwandten Nährböden sind in ihrer Zusammensetzung in bezug auf Herkunft des Fleisches oder des Fleischextraktes, der Fabriknummer des benutzten Peptons, der Agarart usw., um hier nur einige ungeklärte Faktoren herauszugreifen, doch zu wenig genau bestimmt, als daß man mit Exaktheit sagen könnte, bei der und der Zusammensetzung des Nährbodens muß ein bestimmter Stamm auch ein genau bestimmtes bzw. im voraus bestimmbares Kulturbild zeigen. Es sind daneben ja auch die individuellen Eigenschaften des einzelnen Stammes bzw. seiner augenblicklichen Generation, also sozusagen seine Konstitution, zu berücksichtigen, Fragen, die ja heute in der gesamten Biologie im Vordergrund stehen. Ob und wie weit die Frage der Bakterienvariabilität dabei eine Rolle spielt, soll noch besonders berücksichtigt werden.

Bei frischen Stämmen gelingt es also stets auf Endo-Agar, weniger regelmäßig auf Gaßner-Agar, das für den einzelnen Typ charakteristische Kulturbild zu erhalten. Bei älteren Stämmen ist es nicht immer möglich, mit Endo- bzw. Gaßner-Agar zu einer bestimmten Diagnose zu kommen. Wir finden dabei sämtliche Verlustformen beider Typen, und in den Fällen, in denen der glatte Typ wuchs, war eine Differenzierung mit Hilfe der beiden Nährböden nicht möglich.

Gelegentlich der Untersuchung einer Mischkultur von Bac. enteritidis Breslau und Proteus hatten wir nun die Beobachtung gemacht, daß diejenigen Breslaukolonien, die innerhalb der Schwarmform des Proteus wuchsen, auch die für Breslau-Stämme typische Struktur zeigten, wogegen diejenigen Kolonien, die außerhalb der Schwarmform zur Entwicklung gekommen waren, als glatter Typ imponierten. Ich führte diese Tatsache auf die Säuerung des Nährbodens infolge der Milchzuckerspaltung zurück und nahm diese Beobachtung zugleich als Veranlassung, die einzelnen Stämme auf ihr Kulturbild bei wechselnder H-Ionenkonzentration zu untersuchen. Es wurde zu diesem Zweck Fleischwasseragar verwandt, dem wiederum neben 0,3 Proz. Kochsalz noch 0,2 Proz. sekundäres Natriumphosphat, entsprechend den Angaben von Michaelis, zugesetzt worden war. Der Nährboden selbst wurde dabei auf die H-Ionenkonzentration von 6,8, 7,0, 7,2, 7,4 usw. bis 8,4 p_H einge tellt. Bei der Einstellung auf diese Alkaleszenzgrade hatte es sich als praktisch erwiesen, vom Phenolphtaleinpunkt auszugehen und je nachdem prozentweise bestimmte Teile der zur Erreichung des Phenolphtaleinpunktes notwendigen Menge an Natronlauge zuzusetzen. Im allgemeinen war die Einstellung auf eine bestimmte H-Ionenkonzentration auf diese Weise leicht und schnell durchzuführen. Der Einfluß der wechselnden aktuellen Azidität auf das typische Kulturbild läßt bei sämtlichen Stämmen eine gewisse Gesetzmäßigkeit erkennen. Es war möglich, bei sämtlichen Konzentrationen sowohl die für den Bac. enteritidis Breslau als auch die für den Schottmüller-Bazillus typischen Kulturbilder zu erzielen. Es kamen aber auch zahlreiche Stämme zur Beobachtung, die bei einigen Konzentrationen ein typisches Wachstum zeigten, bei anderen nur Verlustformen darboten, bei anderen wiederum nur in Gestalt des glatten Typs sich entwickelten. Es ergab sich, daß die für den Bac. paratyphi B Schottmüller typische Struktur (Schleimwallbildung) bei den höheren Alkaleszenzgraden von 7,8—8,0 p_H am besten in Erscheinung tritt. Bei Abnahme der Alkaleszenz wird das Wallbildungsvermögen geringer. Man sieht den Schleimwall nur septiert, tropfen- bzw. leistenartig oder in einer ähnlichen Verlustform angedeutet. Zum Teil bietet dann ein bei gesteigerter Alkaleszenz typischer Schottmüller-Bazillus das Bild des sogenannten glatten Typs. Ist der innere Hof der Schottmüller-Kolonie gefältelt, so wird diese Fältelung mit Abnahme der Alkaleszenz deutlicher.

Die typische Breslau-Struktur verhält sich genau umgekehrt wie die Struktur des Schottmüller-Bazillus. Nimmt das Schleimwallbildungsvermögen beim Bac. paratyphi B mit abnehemder Alkaleszenz ab, so wird die typische Fältelung der Breslaukolonie mit abnehmender Alkaleszenz entschieden deutlicher. Auch beim Kulturbild des Breslau-Bazillus sehen wir dabei Uebergänge zum glatten Typ oder aber die oben erwähnten Verlustformen. Es ergibt sich also die Tatsache, daß sowohl das Wallbildungsvermögen der Schottmüller-Bazillen wie auch das Vermögen der Breslau-Bazillen ein gefälteltes bzw. geriffeltes Kulturbild zu erzeugen, von der H-Ionenkonzentration mit einer bestimmten Gesetzmäßigkeit beeinflußt werden kann. Aus der Verlustform des sogenannten glatten Typs, dessen Kulturbild beiden Arten gemeinsam ist, kann auf der einen Seite durch Zunahme der Alkaleszenz das für den Schottmüller-Bazillus typische Kulturbild entstehen, auf der anderen Seite durch Abnahme der Alkaleszenz das für den Breslau-Bazillus charakteristische gefältelte Bild sich entwickeln. Ich werde an anderer Stelle, speziell bei unserer Stellungnahme zur Frage der Bakterienvariabilität, noch darauf eingehen, ob diese Entwicklung nur innerhalb einer jeden der beiden Typen möglich erscheint oder ob unter den gegebenen Versuchsbedingungen ein Uebergang des einen Typs in den anderen Typ beobachtet werden konnte.

Daß auch noch andere Faktoren als diejenigen, auf die wir besonders geachtet hatten, für die Entwicklung des Kulturbildes von Bedeutung sind, konnten wir daraus erkennen, daß sich allerdings nur wenige Stämme fanden, bei denen sich das Kulturbild in seinem Verhalten nicht nach den oben festgestellten Gesetzmäßigkeiten richtete, sondern vielmehr sprunghaft bald in Form des glatten Typs, bald in Form der typischen Struktur in Erscheinung trat.

Mit Rücksicht auf die Angaben von Elkeles haben auch wir Veranlassung genommen, unsere Stämme auf Fleischwasseragar mit verschiedenem NaCl-Gehalt zu prüfen. Die Herstellung des Nährbodens geschah in der Weise, daß ein ohne Pufferzusatz auf eine H-Ionenkonzentration von 7,4 p_H eingestellter Fleischwasseragar mit wechselnden Mengen von NaCl beschickt wurde. Zur Verwendung kamen folgende Kochsalzkonzentrationen: 0, 0,5, 1,5, 3,0, 7,5, 10,0, 12,0, 15,0, 20,0, 25,0, 30,0 ‰. Die zu untersuchenden Stämme wurden in der gleichen Weise, wie oben angegeben, auf der NaCl-Platte ausgesät und nach entsprechend langer Beobachtungszeit beurteilt. Auch bei der Benützung dieser verschiedenen Nährböden zeigte sich eine gewisse Gesetzmäßigkeit in der Entwicklung des Kulturbildes. Es war bei sämtlichen NaCl-Konzentrationen möglich, sowohl das typische Kulturbild des Bac. paratyphi B, Schottmüller wie auch das des Bac. enteritidis Breslau zu erhalten. Bei der Mehrzahl der geprüften Stämme zeigte sich jedoch, daß die Wallbildung wie auch die Fältelung der Kolonie von einem bestimmten Kochsalzgehalt abhängig sein kann. Auf der einen Seite kommt das für den Bac. paratyphi B Schottmüller typische Kulturbild besser und regelmäßiger bei Zunahme des NaCl-Gehaltes zum Ausdruck; auf der anderen Seite sehen wir die für den Bac. enteritidis Breslau charakteristische gefältelte Struktur am besten bei abnehmender NaCl-Konzentration sich entwickeln. In meinen Protokollen finden sich unter anderem bei mehreren Schottmüller-Stämmen die Angaben: bei 0,5 ‰ NaCl glatter Typ mit Schleimtropfen, mit Zunahme der Kochsalzkonzentration auch Zunahme der Schleimwallbildung. Fanden wir also bei niedrigeren Kochsalzkonzentrationen irgendwelche Verlustformen, wie septierten Wall, Schleimtropfen usw., so trat bei Steigerung der Kochsalzkonzentration ein typischer Schleimwall in Erscheinung. Auch bei Stämmen, die auf der gewöhnlichen Kochsalz-Fleischwasseragarplatte eine klare Differenzierung nicht erkennen ließen, zeigte sich mit Zunahme des

Kochsalzgehaltes ein Schleimigerwerden der Kolonie. Umgekehrt war das Verhalten derjenigen Stämme, die das für den Bac. enteritidis Breslau typische Kulturbild zeigten. Meine einschlägigen Protokolle enthalten darüber z. B. folgendes: Mit Zunahme der Kochsalzkonzentration Abnahme der bei 0,5 ‰ NaCl typisch ausgebildeten Breslau-Struktur, oder bei 0,5—3,0 ‰ NaCl typische Breslau-Struktur, sonst glatter Typ. Es ist selbstverständlich, daß wir auch von diesem gesetzmäßigen Verhalten Abweichungen erleben. So fanden wir, wenn auch selten, ein der auf- bzw. absteigenden NaCl-Konzentration nicht entsprechendes Verhalten. Das Kulturbild zeigte sprunghaft den glatten Typ oder eine der beiden typischen Strukturen, ohne sich an die festgestellten Regeln zu halten. Wir werden noch weiter unten darauf zurückkommen, inwieweit sich die Beobachtungen von Elkeles über die angeblichen Modifikationen innerhalb der Paratyphusgruppe an der Hand unserer Untersuchungen mit Kochsalzagar bestätigen lassen.

In der Literatur wird das Verhalten der einzelnen Paratyphustypen auf 1proz. Raffinoseagar als besonders eindrucksvoll und charakteristisch beschrieben. Auch wir fanden bei den von uns geprüften Stämmen die typische Knopfbildung der Schottmüller-Bazillen auf Raffinoseagar. Diese Knopfbildung war aber nicht regelmäßig ausgebildet, sie konnte auch fehlen, so daß wir auch hier den sogenannten glatten Typ zu sehen bekamen. Daneben trat die Knopfbildung innerhalb der Kolonie auch septiert auf; wir fanden also auch hier sogenannte Verlustformen. Ebenso wie Beck und Hueck fanden auch wir auf Raffinoseagar deutliche Wallbildung; zum Teil war der Wall nur tropfenartig bzw. septiert angedeutet, zum Teil aber auch voll ausgebildet. Von großem Nutzen erwies sich mir der Raffinoseagar bei der Differenzierung des Bac. enteritidis Breslau. Stämme, die weder bei wechselnder H-Ionenkonzentration, noch beim wechselnden NaCl-Gehalt ein typisches Kulturbild zeigten, die aber ihrer Herkunft nach Breslau-Typen sein mußten, entwickelten auf Raffinoseagar in besonders schöner Weise das typische Kulturbild mit seiner gefältelten, manchmal wie ein Spitzenmuster wirkenden Struktur. In manchen Fällen war die Breslau-Struktur allerdings nur septiert vorhanden, manchmal auch nur schwach angedeutet. Daneben fanden wir aber auch bei Breslau-Typen unverkennbare Knopfbildung, allerdings seltener und weniger ausgesprochen. Indessen war es bei einigen Stämmen auch auf Raffinoseagar nicht möglich, ein typisches Kulturbild zu erzielen. Wir sahen wohl ebenso wie auf den anderen Nährböden Veränderungen an der Kolonie, die vielleicht als Ansätze zu einer Entwicklung in der einen oder anderen Richtung zu deuten waren, doch waren diese zu gering, als daß sie verwertet werden konnten. Wir sehen also, daß auch der Bac. enteritidis Breslau auf 1proz. Raffinoseagar in wohldifferenzierten Kolonien wächst. Der Bac. paratyphi B Schottmüller wächst dagegen auf der Raffinoseagarplatte entweder mit Knopfbildung oder mit Schleimwall, wobei die Frage, inwieweit die Knopfbildung für den Bac. paratyphi B als charakteristisch zu gelten hat, noch keineswegs als abgeschlossen betrachtet werden kann.

In Anbetracht des Bestrebens zahlreicher namhafter Forscher, die Frage der Typendifferenzierung innerhalb der Paratyphusgruppe mit den Methoden der Lehre von der Bakterienvariabilität zu klären, mußte es von großem Interesse sein, unser Material daraufhin zu prüfen, ob sich vielleicht im Kulturbild, wie wir es jeweils als typisch für die verschiedenen Paratyphazeen erkannt haben, Uebergänge vom Schleimwall der Schottmüller-Bazillen zur gefalteten Struktur der Breslau-Bazillen oder umgekehrt feststellen ließen. Eine derartige Feststellung ist selbstverständlich nur in denjenigen Fällen zu treffen, in denen sich dieser Uebergang sozusagen unter den Augen

des Beobachters vollzieht. Wenn ein früherer Schleimwallbildner plötzlich mit gefältelter Struktur wächst oder umgekehrt, so kann dies, wie ich bereits oben ausgeführt habe, die Folge irgendeines Versuchsfehlers sein, und die Beobachtung ist deshalb nicht zum mindesten eindeutig zu verwerten. Wenn ich nun im folgenden von einigen Stämmen berichte, bei denen ich an die Möglichkeit einer Modifikation dachte und auch denken mußte, so halte ich durch diese Beobachtungen trotzdem den Beweis für die Arteinheit und die Typenvariabilität innerhalb der Paratyphusgruppe noch keineswegs für erbracht. Dazu ist in dieser Hinsicht mein Material viel zu gering. Es müßten zu diesem Zwecke Versuche angesetzt werden, wie sie unter anderem von Seiffert in Freiburg durchgeführt wurden, Versuche, die allein der Klärung dieser Frage dienen.

Neuere Versuche mit einem Stamm, der in seinem Wallbildungsvermögen sehr labil ist, und der besonders aus der Gallenanreicherung regelmäßig einen den Endo-Agar schwach rötenden, wallosen Typ abspaltet, haben uns gezeigt, daß das Kulturbild mancher Schleimwallbildner durch eine derartige Variabilität erheblich beeinflußt werden kann. Offenbar war es nur auf solche Momente der Variabilität zurückzuführen, daß dieser Stamm bei Anlegung der Makrokolonien aus der Gallenanreicherung nur noch septierte oder tropfenartige Schleimwälle zeigte. Unseres Erachtens kann hierbei allerdings auch Bakteriophagenwirkung eine Rolle spielen. Bei Durchsicht meiner Protokolle finde ich für die Annahme der Möglichkeit einer solchen Modifikation unter anderem dahingehende Angaben bei folgenden Stämmen: Stamm 2766/1921 zeigte auf Endo- und Gaßner-Agar den glatten Typ. Bei wechselnder H-Ionenkonzentration Andeutung eines Schleimwalls, bei 0,5—7,5 ‰ NaCl-Gehalt gefaltete Struktur, sonst sowie auf Raffinoseagar den glatten Typ. Stamm 850/1919 zeigte auf Endo-Gaßner-Kochsalz- und Raffinoseagar gefaltete Struktur, bei wechselnder H-Ionenkonzentration zum Teil tropfenartig angedeuteten Schleimwall. Stamm 837/1922 zeigte bei erhöhter Alkaleszenz Andeutung eines Walles, ohne Kochsalz gefaltete Strukturen, sonst den glatten Typ. Stamm 1405/1923 zeigte bei einer H-Ionenkonzentration von 7,2—7,8 p_H gefaltete Struktur, bei 8,4—8,0 p_H und ebenso bei 7,0—6,8 p_H Schleimwallbildung. Stamm 575/1923 zeigte zum Teil gefaltete Struktur, zum Teil Schleimtropfen, auf Raffinoseagar Knopfbildung.

Außer bei diesen Stämmen hatten wir noch bei einzelnen anderen den Eindruck einer Entwicklung im Sinne einer Modifikation des Kulturbildes. Ob aber diese Fälle als Beweis für die Möglichkeit einer Modifikation der einzelnen Typen angesehen werden können, muß vorläufig noch offengelassen werden. Darüber werden noch weitere Versuche zu entscheiden haben. Es kann vielleicht die Fältelung der Kolonie nur unter bestimmten Lebensbedingungen, und andererseits die Schleimwallbildung auch nur bei bestimmten Verhältnissen als die Folge der Einwirkungen dieser bestimmten Lebensbedingungen auf ein und denselben Keim angesehen werden. Wir sahen ja auch bei frisch gezüchteten typischen Schleimwallbildnern eine Fältelung des inneren Teils der Kolonie auftreten, und zwar speziell unter denjenigen Bedingungen, die, wie Abnahme der Alkaleszenz und des NaCl-Gehaltes, der Entwicklung einer typischen Breslau-Struktur günstig waren. Aber selbst dann, wenn die Möglichkeit einer Modifikation bewiesen wäre, würde dadurch die praktische Seite der von uns behandelten Fragen nicht berührt werden. Frisch gezüchtete Stämme sind keine Modifikationen, und die Bedeutung der Typendifferenzierung für die Diagnose, Prognose und Seuchenbekämpfung der paratyphösen Infektion bleibt trotz der Möglichkeit einer Modifikation alter Stämme unverändert bestehen.

Wie bereits oben erwähnt, war es im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, auch an eine Prüfung der serologischen Unterschiede unter den einzelnen Paratyphazeen heranzutreten. Wir haben uns deshalb zunächst bei sämtlichen Stämmen auf eine Prüfung gegenüber monovalenten Paratyphus B-Schottmüller-, Breslau- und Gärtner-Seren beschränkt. Auch uns haben sich dabei Unterschiede in der Agglutinabilität der beiden Typen gezeigt, doch ist es uns nicht unbedingt gelungen, dieselben klaren und eindeutigen Resultate zu erzielen wie Bitter und andere. Auch wir fanden Stämme, die überhaupt nur eine geringe Agglutinabilität zeigten. Häufig waren Nebenrezeptoren zum Gärtner-Bazillus nachweisbar, die uns besonders bei Breslau-Stämmen auffielen. Es war uns dagegen stets möglich gewesen, den Bazillus suipestifer, den wir im übrigen 3mal beim Menschen einwandfrei als Krankheitserreger nachweisen konnten, auch vermittelst der einfachen Agglutination ohne Schwierigkeiten als solchen zu diagnostizieren. Wir haben es des weiteren versucht, in Anlehnung an die Versuche von Kolf, durch Benützung von Schottmüller- bzw. Breslau-Seris, die jeweils mit dem anderen Typ abgesättigt waren, auch serologisch eine Trennung der verschiedenen Typen durchzuführen. Zum Teil deckten sich unsere Ergebnisse mit denen von Kolf; im allgemeinen scheint uns aber die Methodik zu roh, um einwandfrei verwertbare Resultate damit zu erzielen. Wir glauben vielmehr mit Seiffert, daß gerade die Absättigungsversuche mit ihren vielen, nicht übersehbaren Zufällen in jeder Hinsicht durch Kontrollen gesichert werden müssen, wenn man dabei zu klaren Ergebnissen kommen will. Dabei kann zunächst noch die Frage offenbleiben, ob wir für den von uns erstrebten Zweck überhaupt auf so subtile Methoden angewiesen sind, wie es die Rezeptorenanalyse nun einmal tatsächlich ist.

Ich habe mit Hilfe der angegebenen Methoden versucht, die von mir geprüften Stämme in das von der Kieler Schule aufgestellte Schema einzuordnen. Ich weise nochmals darauf hin, daß sich bei alten Stämmen wegen der Möglichkeit von Versuchsfehlern eine jeder Kritik standhaltende Einordnung wohl überhaupt nicht wird durchführen lassen. Ueber die Gesamtergebnisse dieser Versuche gibt die folgende Tabelle Aufschluß.

Es wurden untersucht:

Tabelle I.

Aus dem Jahre	Zahl der Stämme	Typ Schottmüller	Typ Breslau	Glatter Typ	Sonstige Stämme
1915	5	4	0	1	
1916	2	2	0	0	
1917	2	2	0	0	
1918	4	4	0	0	
1919	11	8	1	2	
1920	6	6	0	0	
1921	40	33	5	2	
1922	105	69	18	18	
1923	77	35	21	21	
1924	99	75	15	8	1 Suipestifer
1925	94	68	22	4	

Wenn wir die vorstehende Tabelle überblicken, so springt, namentlich in manchen Jahren, besonders allerdings in den Jahren 1922 und 1923, die große Zahl von Stämmen ins Auge, bei denen von uns der sogenannte glatte Wachstumstyp beobachtet werden konnte, ohne daß es zunächst möglich gewesen wäre, ein einwandfrei differenziertes Kulturbild zu erzielen. In Uebereinstimmung

stimmung mit den anderwärts gemachten Beobachtungen konnten also auch wir die Erfahrung bestätigen, daß das Alter der Stämme mit zu den Faktoren gehört, die das Kulturbild der einzelnen Stämme wesentlich beeinflussen. Man wird dementsprechend im Prinzip bestrebt sein müssen, nur junge, frisch aus dem Körper gezüchtete Stämme den Differenzierungsversuchen zugrunde zu legen. Aber auch dann, wenn sich diese Bedingung ausnahmsweise wird nicht erfüllen lassen, muß man versuchen, bei solchen gealterten Stämmen durch die Schaffung optimalster Lebens- und Ernährungsbedingungen zu einer sicheren Differenzierung zu kommen. Bei der Annahme der Möglichkeit einer Modifikation innerhalb der einzelnen Typen müßte man dann allerdings auch erwarten können, daß sich jeder glatte Typ zu einem spezifisch differenzierten Typ entwickelt, der nicht der frisch gezüchteten Ausgangsform entspricht.

Trotzdem haben wir, was übrigens auch aus der Tabelle hervorgeht, bei unseren Untersuchungen den Eindruck gewonnen, daß eine Differenzierung der einzelnen Typen innerhalb der Paratyphusgruppe im Sinne der Kieler Schule sehr wohl möglich ist. Ob es sich dabei bei den einzelnen Typen um verschiedene Arten oder nur um mehr oder weniger lange dauernde Modifikationen einer einzelnen Art handelt — es spricht manches für die letztere Ansicht —, hat wissenschaftliches Interesse, dürfte aber für die praktische Bedeutung der Frage weniger ins Gewicht fallen.

Angesichts der Ergebnisse unserer bakteriologischen Untersuchungen schien es dann von Interesse zu sein, einmal festzustellen, inwieweit sich die hierbei gewonnenen Ergebnisse mit den bei den einzelnen Fällen gesammelten klinischen und epidemiologischen Erfahrungen deckten. Trotz mancher Schwierigkeiten, die ihren Grund in den besonderen Verhältnissen der Kriegs- und Nachkriegszeit hatten, war es uns möglich gewesen, die Mehrzahl der Krankengeschichten der von uns festgestellten paratyphösen Infektionen einzusehen. Bei der Beurteilung der einschlägigen Krankengeschichten muß nun allerdings berücksichtigt werden, daß diese Krankengeschichten auf den einzelnen klinischen Abteilungen in keinerlei Beziehung zur Frage der Typendifferenzierung innerhalb der Paratyphusgruppe geführt worden sind. In einem „auf mehr praktische Zwecke zugeschnittenen Krankenhaus“ wird es stets schwer sein, aus einer Krankengeschichte mehr herauszuholen, als für den im Augenblick interessierenden Zweck der Diagnose und Therapie des Krankheitsfalles von Wichtigkeit ist. Da es sich aber andererseits in unserem Krankenhaus fast als Regel herausgebildet hat, sämtliche Sc- und Exkrete der einzelnen Patienten den Zentrallaboratorien zur Untersuchung einzuschicken, auch wenn eine unmittelbare Indikation dazu nicht besteht, war es möglich gewesen, den Paratyphusbazillus auch bei Fällen nachzuweisen, mit deren Krankheitsgeschehen er in keiner Weise in Zusammenhang steht. Immerhin dürfte uns dadurch ein vielleicht nicht uninteressanter Einblick in die Verbreitung und Epidemiologie der Paratyphazeen möglich gewesen sein.

Es kann hier nicht meine Aufgabe sein, mich ausführlich über die Klinik der Paratyphusinfektion zu verbreiten. Ich will nur feststellen, inwieweit sich unsere Fälle in die als allgemein bekannt vorausgesetzten Krankheitsbilder einfügen lassen. Der größte Teil unserer Fälle von Schottmüller-Infektionen zeigte den für Paratyphus B abdominalis typischen Beginn und Verlauf: Staffelförmiger Anstieg, Continua, amphiboles Stadium, lytischer Abfall der Temperaturkurve; schleichender Krankheitsbeginn mit Allgemeinsymptomen, zum Teil Benommenheit, Milztumor, Roseolen, oft positiver Diazo, Leukopenie, positive Widal-Grubersche Reaktion usw. Wir konnten aber auch bei einer größeren Zahl von Fällen einen akuten Beginn mit Erbrechen, Durchfall und

Temperaturanstieg bis 40° finden, also ein Krankheitsbild, wie es Wolf Gärtner als toxischen Einsatz beschrieben hat; bei einigen unserer derartigen Fälle gingen diese akuten Symptome nach 3 Tagen zurück, und innerhalb der üblichen Inkubationszeit entwickelte sich das typische Krankheitsbild des Paratyphus abdominalis. Bei einem anderen Teil unserer in dieser Form einsetzenden Fälle trat das sich nachher entwickelnde typhöse Krankheitsbild nicht vollausgebildet, sondern nur abortiv in Erscheinung. Es fehlte zum Teil der typische Fieberverlauf, zum Teil fehlten wichtige klinische Symptome. Es bestand aber trotzdem der bestimmte Eindruck, daß sich in diesen Fällen an die akute, toxisch bedingte Gastroenteritis, deren Entstehen wir uns in Uebereinstimmung mit anderen Autoren als durch Aufnahme von Toxinen und Stoffwechselprodukten bedingt erklären, noch ein als rein infektiös zu erklärender Krankheitsverlauf anschloß. Die Frage, welche Faktoren diese Veränderung des Krankheitsbildes gegenüber der Norm bedingen, ist nicht ganz leicht zu beantworten. Man kann den veränderten Ablauf der Erkrankung vielleicht durch die Annahme erklären, daß die infolge der Toxinwirkung entstehende Immunität den weiteren Verlauf wesentlich mildert. Dann ist es auch natürlich zu verstehen, wenn wir eine 3. Gruppe von Schottmüller-Infektionen beobachten konnten, die toxisch mit einer Gastroenteritis begannen, bei denen aber kein typhöses Krankheitsbild, auch nicht in einer irgendwie veränderten Form, zur Entstehung kam[1]).

Neben diesen Krankheitsbildern, die in ihrer verschiedenen Art wohl die Tatsache erklären, daß sich bei Paratyphusepidemien sämtliche Krankheitsbilder, sowohl das gastroenteritische wie auch das typhöse finden, konnten wir einen großen Teil unserer Schottmüller-Stämme bei Erkrankungen der Gallenwege nachweisen, vor allem bei der Cholecystitis acuta. Bei den letztgenannten Krankheitsprozessen fanden wir so gut wie ausschließlich den Bac. paratyphi B Schottmüller, eine Feststellung, die ja auch mit den Angaben von Schottmüller, über die große Affinität des Paratyphus B zu den Gallenwegen, voll in Einklang steht.

An interessanten Einzelfällen enthalten unsere Protokolle dann noch Angaben über 2 Fälle von chronischen Durchfällen, die über 1—2 Jahre andauerten, und bei denen der Bac. paratyphi B im Stuhl nachgewiesen werden konnte, ohne daß hinsichtlich der Aetiologie etwas Genaueres zu ermitteln gewesen wäre. Bei einem dieser Fälle, der späterhin zur Sektion kam, handelte es sich um eine Colitis ulcerosa. Unter den mit atypischem Krankheitsbild verlaufenden Erkrankungen dürfte vielleicht auch der folgende Fall von Interesse sein, den wir als nicht voll ausgebildeten Paratyphus abdominalis mit toxischem Einsatz auffassen zu müssen glauben: 14 Tage vor Einlieferung ins Krankenhaus Erbrechen, Durchfälle und Leibschmerzen. 8 Tage vorher Partus, danach Obstipation, relative Pulsverlangsamung, allmähliche Remissionen; Widal positiv für Paratyphus B, im Stuhl zweimaliger Nachweis des Bac. paratyphi B Schottmüller.

Ergänzend möchten wir endlich bemerken, daß bei denjenigen Fällen, die klinisch als Cystopyelitis paratyphosa angesehen werden mußten, stets der Bac. paratyphi B Schottmüller nachgewiesen werden konnte.

Die Mehrzahl unserer Breslau-Infektionen zeigte dagegen das typische Bild der Gastroenteritis acuta oder der Cholera nostras: Uebelkeit, Erbrechen, schnelleinsetzender Brechdurchfall, choleraähnliche Stühle mit Auswässerungserscheinungen, plötzlicher Fieberanstieg bis 40°, dann ununterbrochener Ab-

1) Nachschrift bei der Korrektur: Vielleicht wäre auch an eine lokale Immunität des Darms zu denken, wie sie Loeffler zuerst beschrieben hat und wie sie zurzeit von Besredka besonders vertreten wird.

fall der Temperatur zur Norm, zuweilen auch zu subnormalen Temperaturen. Daneben konnten wir auch einen protrahierten Verlauf der Gastroenteritis beobachten. Die Erscheinungen hielten 12—14 Tage an, es bestand Leukozytose, und die zuerst steil angestiegene Temperaturkurve fiel sehr allmählich abklingend zur Norm.

Neben diesen Erkrankungen mit typischem Verlauf kam noch ein Fall zur Beobachtung, bei dem ein an Masern erkranktes 10jähriges Kind einen Abszeß im Kieferwinkel aufwies, aus dessen Eiter der Bac. enteritidis Breslau in Reinkultur gezüchtet werden konnte; die Sektion ergab dann noch multiple Nierenabszesse. Bei einem anderen Fall konnte aus einem operativ eröffneten Leberabszeß und später auch bei der Sektion aus Nierenabszessen der Bac. enteritidis Breslau nachgewiesen werden. Bei einem 3. Fall trat nach einem ungeklärten paratyphösen Infekt ein subphrenischer Abszeß auf. Aus demselben konnten, ebenso wie aus dem Exsudat der daneben bestehenden Pleuritis, Paratyphusbazillen nachgewiesen werden, von denen ein Stamm bei unseren Untersuchungen das Bild des Bac. paratyphi B Schottmüller zeigte, während sich die übrigen Stämme als typische Breslau-Stämme erwiesen hatten.

Neben diesen verschiedenen Krankheitsbildern, bei denen der gefundene Paratyphuskeim mehr oder weniger eine ätiologische Bedeutung hatte, konnten wir ihn aber auch bei verschiedenen Krankheiten nachweisen, zu denen er in keiner pathognomonischen Beziehung stand. Ob es sich bei diesen, fast durchweg nur einmalig erhobenen Befunden um Nosoparasitismus bzw. um ein sogenanntes passageres Virus im Sinne von Uhlenhuth u. a. handelt, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Für die Verbreitung des Paratyphus in der Umwelt können diese Befunde aber zweifellos eine nicht zu unterschätzende Bedeutung haben. Wir erhoben derartige Eintagsbefunde sowohl hinsichtlich des Bac. paratyphi B Schottmüller wie auch hinsichtlich der Breslau-Bazillen. Bei einigen Fällen war es uns indessen hierbei trotz der Untersuchung frisch gezüchteter Stämme nicht möglich gewesen, mit den von uns angewandten Methoden eine einwandfreie Differenzierung der Keime durchzuführen. Dem Bac. paratyphi B Schottmüller konnten wir als einmaligen Befund bei Fällen von Typhus abdominalis, Ruhr, Vitium cordis, Lues latens, Lysolvergiftung, Leberlues, perniziöse Anämie, Defatigatio und Appendizitis aus Stuhl, Urin, Blut und Exsudat nachweisen. Den Bac. enteritidis Breslau fanden wir einmalig bei Fällen von Sepsis im Blut, von Pertussis, Otitis media und Polyarthritis im Urin, bei Fällen von Masern, Ruhr und Typhus abdominalis im Stuhl, und endlich bei einem Fall von Hodenabszeß im Eiter. Eine bestimmte Differenzierung durchzuführen, gelang mir nicht mit einer Anzahl von Stämmen, die bei Fällen von Otitis media, Hammerzehe, Nephrolithiasis, Grippe, Sepsis und Urämie aus Stuhl und Urin gezüchtet werden konnten. Es müßte in derartigen Fällen eine Klärung dahin versucht werden, ob es sich bei denjenigen Individuen, bei denen gelegentlich der Nachweis des Bac. paratyphi B Schottmüller gelingt, nicht etwa um Dauerausscheider handelt, während bei der einmaligen Züchtung des Bac. enteritidis Breslau wohl an ein passageres Virus ohne jede pathognomonische Bedeutung zu denken wäre.

Bei den 7 Fällen von Paratyphuskeimträgern, die von uns in der eingangs erwähnten Zeitperiode beobachtet worden sind, konnten wir ebenso wie andere Autoren nur den Schottmüller-Typ finden. Dauerausscheider des Bac. enteritidis Breslau sind unter den von uns bearbeiteten Fällen niemals beobachtet worden.

Wenn ich nun im folgenden versuche, die von mir festgestellten bakteriologischen Befunde, sowie die einschlägigen klinischen Beobachtungen in einer

Tabelle zu ordnen, so bin ich mir der Beurteilungsfehler, die daraus resultieren können, voll bewußt. Ich habe zunächst nur diejenigen Fälle zusammengestellt, bei denen entweder der Schottmüller- oder der Breslau-Typ allein bzw. in Verbindung mit dem glatten Typ, oder aber der glatte Typ allein nachgewiesen werden konnte. Die Fälle, bei denen sich beide Typen zeigten, habe ich herausgenommen, um sie später getrennt zu besprechen. Es war weiterhin nötig, die Krankheitsbilder einzuteilen in: 1) Paratyphus B abdominalis, 2) Paratyphus B abdominalis mit toxischem Beginn, 3) Paratyphus B abdominalis mit nicht vollkommen typisch ausgebildetem Krankheitsverlauf, 4) Gastroenteritis acuta, 5) Gastroenteritis acuta mit protrahiertem Verlauf, 6) chronische Durchfälle, 7) Cholecystitis acuta (Erkrankung der Gallenwege), 8) Cystopyelitis, 9) sonstige Erkrankungen, 10) einmalige nichtpathognomonische Befunde.

Ich habe in dieser Tabelle die Erkrankungen sämtlicher Jahre von 1915 bis 1925 zusammengezogen. Es konnten an klinisch einwandfrei geklärten Fällen 159 Krankenblätter eingesehen werden.

Tabelle II.

Krankheitsbild	Typ Schottmüller	Typ Breslau	Glatter Typ
Paratyphus B abdominalis	31	1 (modifiziert)	3
Parat. B abd. mit toxischem Beginn	20	0	1
Parat. B abd. mit nicht voll typischem Verlauf	14	0	0
Gastroenteritis acuta	7	28	8
Gastroenteritis mit protrahiertem Verlauf	0	1	0
Chronische Durchfälle	2	1	2
Cholecystitis	11	1 (Cholangitis)	0
Cystopyelitis	2	0	0
Sonstige Erkrankungen	0	2	0
Einmalige Befunde	11	7	6

Im Hinblick auf die in neuerer Zeit mehrfach zum Ausdruck gebrachte Anschauung, daß auch der Bac. enteritidis Breslau in der Lage sei, einen echten Paratyphus abdominalis hervorzurufen, möchten wir es der Vollständigkeit wegen nicht unterlassen, auf einen auch in der Tabelle aufgeführten Befund hinzuweisen, der sich uns bei Ueberprüfung unserer älteren Stämme ergeben hat, den wir aber mit Rücksicht auf die oben betonte Möglichkeit von Versuchsfehlern hinsichtlich seiner ätiologischen Bedeutung nur mit größter Reserve beurteilen möchten. Es handelt sich nämlich um den Befund eines offenbar zu Modifikationen neigenden Breslau-Stammes, der aus dem Stuhl eines an echtem Paratyphus abdominalis erkrankten Patienten gezüchtet worden war. Die Beobachtung erscheint insofern bemerkenswert, als es sich um den 3. Fall einer Familieninfektion von Paratyphus abdominalis handelte, deren andere beiden Fälle klinisch ebenfalls als echter Paratyphus abdominalis verliefen, bei denen außerdem bakteriologisch der Bac. paratyphi B Schottmüller als Erreger nachgewiesen worden war. Von dem zuerst genannten Fall dieser Familieninfektion war in unserer Sammlung nur noch ein einziger Stamm erhalten, der, wie schon erwähnt, aus dem Stuhl des fraglichen Patienten gezüchtet worden war. Dieser einzige überlebende Stamm wuchs nun bei der Ueberprüfung auf Endo-Agar und ebenso auf Fleischwasseragar mit

wechselndem NaCl-Gehalt unverkennbar als Breslau-Typ, zeigte aber andererseits auf Fleischwasseragar mit wechselnder H-Ionenkonzentration eine deutliche Schleimtropfenbildung, so daß wir gerade in diesem Falle die Möglichkeit einer Modifikation offenlassen müssen, sofern wir die Herkunft des fraglichen Stammes von dem bewußten Patienten als richtig unterstellen können und nicht die Möglichkeit eines Versuchsfehlers (Verwechslung) ins Auge fassen wollen.

Die in der Tabelle aufgeführten Fälle von Gastroenteritis acuta, die durch den Schottmüller-Typ hervorgerufen waren, finden ihre Erklärung in meinen obigen Ausführungen, welche die Möglichkeit eines toxischen Beginns einer durch den Schottmüller-Bazillus bedingten Paratyphusinfektion ohne nachfolgenden typhösen Krankheitsverlauf zu erklären versuchen.

Der von uns auch tabellarisch aufgeführte Fall einer Cholangitis infolge Breslau-Infektion kann wohl als Parallele zu dem einschlägigen von Fränkel und Much beschriebenen Fall gelten.

Alles in allem dürfte also durch die obige Tabelle der Satz bestätigt werden, daß der Bac. paratyphi B Schottmüller, der prinzipiell als der Erreger des typhösen Krankheitsbildes anzusprechen ist, eine Gastroenteritis hervorrufen kann, aber nicht hervorzurufen braucht, wogegen der Bac. enteritidis Breslau als der obligatorische Erreger der in der Regel bei Fleischvergiftung auftretenden Gastroenteritis acuta zu gelten hat und so gut wie nie einen typhösen Krankheitsverlauf bedingt.

Für jeden, der zur Frage der Typendifferenzierung Stellung nimmt, muß es von Interesse sein, zu wissen, ob es möglich ist, die beiden hauptsächlich in Frage kommenden Typen aus ein und demselben Patienten herauszuzüchten. Theoretisch wird mit der Möglichkeit eines gleichzeitigen Vorkommens der beiden Typen durchaus zu rechnen sein, wenn auch das gleichzeitige Vorkommen solcher Mischinfektionen bei der in der Regel bestehenden Verschiedenheit des Infektionsmodus bei beiden Typen, zu den seltenen Ausnahmefällen gehören wird. Wenn es mir selbst bei der Ueberprüfung des älteren, speziell aus der ersten Nachkriegszeit stammenden Materials möglich war, sowohl bei Fällen von Gastroenteritis, wie auch von Paratyphus abdominalis bzw. Cholecystitis, gleichzeitig beide Typen nachzuweisen, so glaube ich, nach Lage der Dinge weniger eine Modifikation der einzelnen Typen als die Möglichkeit von Versuchsfehlern (Verwechslung) dafür verantwortlich machen zu sollen, weil gerade in dieser Zeit die von Seiffert mit Recht aufgestellte Forderung nach schärfster Kontrolle bei der jeweils in Frage kommenden Ueberimpfung der Stämme nicht in vollem Umfang erfüllt werden konnte. Bei den in neuerer Zeit beobachteten Paratyphusfällen, die in dieser Arbeit allerdings keine Berücksichtigung mehr gefunden haben, ist nun der erwähnten Forderung Seifferts in vollstem Umfang Rechnung getragen worden, und wir haben seitdem auch keine Gelegenheit mehr gehabt, das gleichzeitige Vorkommen der beiden Typen bei ein und demselben Patienten zu beobachten.

Was dann endlich die epidemiologische Seite unserer Frage anlangt, so sei betont, daß es sich bei der Mehrzahl unserer Fälle um sporadische Erkrankungen handelte, deren Entstehungsursache nicht ermittelt werden konnte. Nur bei einem geringen Teil der Erkrankungen konnte eine Beziehung zwischen Umwelt und menschlichem Infekt ermittelt werden, bzw. mußte eine solche angenommen werden. So ist z. B. im Jahre 1915 im Krankenhaus eine kleine Hausendemie beobachtet worden, die im Anschluß an die Verabreichung von Hackfleisch entstanden war. Wie aus den beiden in der Sammlung noch erhaltenen Stämmen ersehen werden konnte, hatte es sich um eine Schottmüller-Infektion gehandelt, die bei einem der beiden Fälle eine typische

Gastroenteritis acuta, im 2. Fall einen echten Paratyphus abdominalis hervorgerufen hat. Im Jahre 1923 kam eine ebenfalls durch Speisengenuß hervorgerufene Hausepidemie im Allgemeinen Krankenhaus Barmbeck zur Beobachtung. Es handelte sich dabei durchweg um Infektionen mit dem Bac. enteritidis Breslau, und der klinische Verlauf entsprach demgemäß der Gastroenteritis acuta. Von einer Endemie im Hamburger Waisenhaus, die angeblich durch Wurstgenuß entstanden und in Form der Gastroenteritis verlaufen war, konnten wir 3 der erkrankten Anstaltsinsassen untersuchen, bei denen sich die Einweisung ins Krankenhaus als erforderlich erwiesen hatte. Bei 2 der von uns untersuchten Fälle konnte der Bac. enteritidis Breslau, in einem 3. Fall der Bac. paratyphi B Schottmüller nachgewiesen werden. Wir müssen es angesichts des Mangels genauerer Kenntnisse über die Ursache der verschiedenen Erkrankungen dahingestellt sein lassen, ob für die genannten 3 Fälle überhaupt eine einheitliche Entstehungsursache herangezogen werden kann.

Soweit Nahrungsmittelvergiftungen als Ursache von Paratyphusinfektionen in Frage kamen, wurde in der Regel Fleischgenuß im allgemeinen angegeben, und zwar speziell wieder der Genuß von Pferdefleisch oder Gefrierfleisch. Wir konnten in solchen Fällen neben dem Bac. enteritidis Breslau auch einwandfrei den Bac. paratyphi B Schottmüller nachweisen. Im letztgenannten Falle verlief dann das Krankheitsbild meist als Paratyphus abdominalis mit toxischem Einsatz.

Ueber Kontaktinfektionen ließ sich aus den Krankengeschichten leider nur recht wenig feststellen. Bei Fällen, die sporadisch eingeliefert werden, wird eine Beweisführung in dieser Richtung meist auf Schwierigkeiten stoßen. In unseren Protokollen finden sich nur 3mal die Angaben über eine gleichzeitige Erkrankung mehrerer Familien. Es handelte sich in den genannten Fällen jedesmal um ein typhöses Krankheitsbild, welches auch durch den Bac. paratyphi B Schottmüller bedingt war.

In epidemiologischer Hinsicht bot das von mir bearbeitete Material nur wenig bemerkenswerte Befunde. Immerhin dürfte es von Interesse sein, daß in unserem Institut die Zahl der Typhusinfektionen bedeutend hinter den Infektionen mit Paratyphus zurückbleibt. So konnten z. B. im Jahre 1924 34 Paratyphusfälle und nur 8 Typhusfälle, 1925 dagegen 37 Paratyphusfälle und nur 18 Erkrankungen an echtem Typhus abdominalis nachgewiesen werden. Wir sind der Ueberzeugung, daß bei lebhafterer Mitarbeit der behandelnden Aerzte auch in anderen Gegenden Paratyphusbazillen in viel größerem Umfange nachgewiesen werden würden, als dies heute geschieht. Vielleicht würde dann auch die Ansicht von der nur bedingten Pathogenität der Paratyphazeen tierischer Herkunft eine gewisse Einschränkung erfahren. Vorläufig sei in diesem Zusammenhang aus unserem Material nur ein Fall von Gastroenteritis erwähnt, der durch den Bac. suipestifer hervorgerufen wurde. Ueber ihn soll im Zusammenhang mit anderen, ähnlich gelagerten Fällen berichtet werden.

Fassen wir nun unter Berücksichtigung der von uns gemachten Einschränkungen das Ergebnis unserer klinischen Beobachtungen zusammen, so kommen wir zu dem Schluß, daß wir im allgemeinen die Angaben der einschlägigen Literatur bestätigen konnten. Entsprechend den bakteriologischen und serologischen Differenzen innerhalb der Paratyphazeengruppe bestehen auch klinisch wohl differenzierte Unterschiede hinsichtlich der durch die verschiedenen Gruppen bedingten Krankheitsbilder, wobei betont werden muß, daß die Unterschiede zum mindesten nicht geringer sind als zwischen den Krankheitsbildern, wie sie etwo vom Streptococcus pyogenes haemolyticus, bzw. vom Streptococcus viridans hervorgerufen werden. Wir stellen

dabei nicht in Abrede, daß es auch nach Infektionen mit dem Bac. paratyphi B Schottmüller zur Entwicklung klinisch reiner Fälle von Gastroenteritis kommen kann, ohne daß es zwangsläufig zur Entstehung eines typhösen Krankheitsbildes kommen müßte. Bei Masseninfektionen mit dem Bac. paratyphi B Schottmüller, namentlich sofern diese, wie etwa bei den von Wiechels veröffentlichten Fällen der Göttinger Epidemie, durch ein Nahrungsmittel vermittelt werden, werden wir stets mit der Möglichkeit des Vorkommens beider Krankheitsbilder rechnen müssen. Und wir möchten es bezweifeln, daß es bei solchen Massenerkrankungen, wie sie z. B. die Epidemie in Ueberruhr darstellt, ausschließlich zu gastroenteritischen Erkrankungen und auch nicht in einem einzigen Fall zur Entwicklung eines typhösen Krankheitsbildes gekommen wäre, wenn tatsächlich der Bac. paratyphi B Schottmüller als der Erreger der ursächlichen Schafenzootie in Frage gekommen wäre, wie dies neuerdings, entgegen den Befunden von Bitter, Manteufel u. a. in einer aus dem Institut von Uhlenhuth erschienenen Arbeit behauptet wird. Gerade die erwähnten Massenerkrankungen in Ueberruhr können aber die Beweiskraft eines natürlichen Experimentes für die Lehre der Kieler Schule beanspruchen, wonach der Bac. enteritidis Breslau nicht in der Lage ist, ein typhöses Krankheitsbild beim Menschen hervorzurufen, denn, wie Graetz an anderer Stelle ausgeführt hat, müßte es doch mehr wie auffällig erscheinen, wenn unter den etwa 3000 Erkrankten nicht ein einziger die Voraussetzungen für die Entstehung eines typhösen Krankheitsbildes geboten haben sollte, wenn anders der Bac. enteritidis Breslau die potentielle Fähigkeit zur Erzeugung eines typhösen Krankheitsbildes besitzen sollte. Auch unter unserem eigenen Material konnten wir indessen keinen Fall beobachten, in dem der Bac. enteritidis Breslau ein typhöses Krankheitsbild erzeugt hätte, obgleich uns der Nachweis dieses Keimes aus dem Blute mehrfach geglückt war.

Zusammenfassung.

Es wurden insgesamt 445 einzelne Paratyphusstämme und 175 Paratyphusinfektionen bakteriologisch, serologisch und klinisch auf ihr Verhalten gegenüber den von der Kieler Schule aufgestellten Regeln geprüft. — Die einzelnen Stämme wurden dabei vor allem auf ihr Kulturbild beim Wachstum auf Endo-, Gaßner- und Raffinoseagar, sowie auf Nährböden mit verschiedenen H-Ionen- und Kochsalzkonzentrationen beobachtet. — Dabei konnte ein sowohl für den Bac. paratyphi B Schottmüller wie auch für den Bac. enteritidis Breslau unterschiedliches und für jeden typisch wachsenden Stamm charakteristisches Kulturbild beschrieben werden. — Es wurde festgestellt, daß sich bei älteren Stämmen aus beiden Typen der sogenannte glatte Typ als Verlustform abspalten kann, wobei aber der einzelne Stamm nach seiner jeweiligen Herkunft das potentielle Vermögen zur Erzeugung des für ihn und nur für ihn typischen Kulturbildes besitzt. — Die Möglichkeit einer Modifikation des Schottmüller-Typs zur Breslau-Type und umgekehrt konnte von uns nicht bewiesen werden und mußte angesichts einschlägiger Angaben von Elkeles u. a. zunächst offengelassen werden. — Bei Verwertung der Ergebnisse der bakteriologisch-serologischen Differenzierungsmethoden muß, namentlich sofern es sich um lange zurückliegende Fälle handelt, mit strengster Kritik vorgegangen werden. — Die überwiegende Mehrzahl der von uns beobachteten Fälle entspricht hinsichtlich des klinischen Verlaufes und des jeweils

in Frage kommenden Erregers durchaus den von der Kieler Schule aufgestellten Regeln. Eine Einschränkung besteht nur insofern, als bei Infektionen mit dem Bac. paratyphi B Schottmüller, der nach einer toxisch bedingten Gastroenteritis zu erwartende typhöse Verlauf völlig fehlen oder durch ein abortiv verlaufendes Krankheitsbild abgelöst werden kann. — Das gleichzeitige Vorkommen einer Infektion mit beiden Typen ist von uns einwandfrei nicht beobachtet worden. Einschlägige Befunde glauben wir nach Lage der Dinge nur mit der allergrößten Reserve bewerten zu können.

Literaturverzeichnis.

1) Barth, Erich, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 29, 1925, Beih. 1. — 2) Beck, A., Ztschr. f. Immunitätsf. Bd. 46. 1926. H. 4/5. — 3) Beck, A., und Hueck, W., Tierärztl. Rundsch. Bd. 30. 1924. S. 543. — 4) Bitter, L., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 88. H. 6. — 5) Ders., Ztschr. f. Hyg. Bd. 90. 1920. — 6) Ders., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 87. — 7) Ders., Ebenda. Bd. 85. H. 2. — 8) Ders., Ebenda. Bd. 97. H. 4/7. — 9) Bitter, Weigmann und Habs, Münch. med. Wochenschr. 1926. — 10) Breinl und Fischer, Ztschr. f. Immunitätsf. Bd. 35. — 11) Bruns und Gasters, Ztschr. f. Hyg. Bd. 90. 1920. — 12) Demnitz, Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1926. S. 345. — 13) Elkeles, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 97. 1926. — 14) Ders., Ebenda. Bd. 98. H. 5/6. — 15) Ders., Klin. Wochenschr. 1926. S. 1570. — 16) Fischer, Ztschr. f. Immunitätsf. Bd. 38. — 17) Fränkel und Much, Dtsch. med. Wochenschrift. 1924. Nr. 30. — 18) Frenkel, Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1926. — 19) Fromme, Ergebn. d. allg. Pathologie u. patholog. Anatomie. 13. Jahrg. 1909. (Dort auch weitere Literaturangaben.) — 20) Fürth, Ztschr. f. Immunitätsf. Bd. 35. — 21) Gärtner, W., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 87. H. 7/8. (Daselbst noch weitere Literaturangaben.) — 22) Graetz, Fr., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 97. 1926. H. 7. — 23) Graetz und Jantzen, Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie. Bd. 33. 1923. — 24) Gundel, Centralbl. f. Bakt. Orig. Bd. 98. 1926. H. 7/8. — 25) Hage, Ebenda. Bd. 94. H. 1 u. 2. — 26) Holm und Levi, Ztschr. f. Hyg. Bd. 96. 1922. — 27) Hamburger und Rosenthal, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 125. 1918. — 28) Jürgens, Kraus-Brugsch, Spezielle Pathologie u. Therapie. Bd. 2. S. 258. — 29) Klieneberger, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 101. H. 7. — 30) Knorr, Ebenda, Bd. 99. 1926. — 31) Ders., Ebenda, Bd. 97. 1926. — 32) Ders., Ebenda, Bd. 99. 1926. — 33) Ders., Ebenda. Bd. 101. 1927. — 34) Kolf, Ebenda, Bd. 98. 1926. — 35) Kristianpoller, Ebenda. Bd. 102. 1927. — 36) Lehfeldt, Dtsch. med. Wochenschr. 1924. — 37) Lentz, Ztschr. f. Hyg. Bd. 103. 1924. — 38) Loele, Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie. Jahrg. 18. 1915. (Daselbst auch weitere Literaturangaben.) — 39) Lütje, Dtsch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 33. 1925. — 40) Ders., Ebenda. Bd. 32. 1924. — 41) Ders., Vortrag a. d. Naturforschertagung 1926. — 42) Manteufel, Zschucke und Beger, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 86. H. 3. — 43) Manteufel und Beger, Ebenda. Bd. 87. S. 161. — 44) Mießner, Ebenda. Bd. 97. H. 4/7. — 45) Müller, Max, Ztschr. f. Hyg. Bd. 105. H. 3/4. — 46) Ders., Ebenda. Bd. 106. H. 3. — 47) Ders., Münch. med. Wochenschr. 1926. — 48) Ders., Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1924. — 49) Ders., Ebenda. 1926. — 50) Ders., Ebenda. 1926. — 51) Müller, Reiner, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 95. 1925. (Daselbst weitere Literaturangaben.) — 52) Ders., Dtsch. med. Wochenschr. 1910. — 53) Olitzki, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 88. — 54) Ders., Ztschr. f. Immunitätsf. Bd. 46. 1926. — 55) Pieper, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 99. 1926. — 56) Schieffer, Inaug.-Diss. Göttingen 1923. — 57) Schiff, Ztschr. f. Immunitätsf. Bd. 33. 1922. — 58) Ders., Ebenda. Bd. 35. — 59) Ders., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 97. 1926. — 60) Schittenhelm, Münch. med. Wochenschr. 1920. — Schottmüller, Münch. med. Wochenschr. 1904. — 62) Ders., v. Bergmann-Stähelin, Handbuch der inneren Medizin. Bd. 1. (Daselbst weitere Literaturangaben.) — 63) Ders., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 97. — 64) Seligmann, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 93. 1924. — 65) Selter, Ztschr. f. Hyg. Bd. 81. 1916. — 66) Seiffert, W., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 97. 1926. — 67) Ders., Münch. med. Wochenschr. 1927. — 68) Sobernheim und Seligmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1910. — 69) Sonnenschein, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 100. — 70) Ders., Münch. med. Wochenschr. 1926. — 71) Ders., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 97. 1926. — 72) Steinberg, Dtsch. tierärztliche Wochenschr. 1924. — 73) Stinzing, Handb. d. ärztl. Erfahrungen im Weltkrieg. Bd. 3. — 74) Straub, Dtsch. med. Wochenschr. 1926. — 75) Tilling, Ztschr. f. Mediz.-Beamte. Jahrg. 39/40. 1926. — 76) Trawinski, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 90. 1923. — 77) Uhlenhuth, Ebenda. Bd. 97. 1926. — 78) Uhlenhuth und Hübner, Kolle-Wassermann, Handb. d. pathol. Mikroorganismen. Bd. 3. — 79) Uhlenhuth und Seiffert, Dtsch. med. Wochenschr. 1926. — 80) Weigmann, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 97. — 81) Weil und Felix, Ztschr. f. Immunitätsf. Bd. 29. — 82) Wichels, Klin. Wochenschr. 1924. — 83) Wiesner, Handb. d. ärztl. Erfahrungen im Weltkrieg. Bd. 8.

Lebenslauf.

Ich, Joachim Ludwig Heinrich Franz Brinck, wurde am 8. Juli 1900 zu Strasburg in W.-Pr. als Sohn des damaligen Hauptmanns, jetzigen Generalmajor a. D. Franz Brinck und seiner Ehefrau Erika, geb. Wunderlich, geboren. Nach Besuch der Gymnasien zu Graudenz, Lyck, Schweidnitz und Stralsund, wo ich am 4. Juni 1917 die Notreifeprüfung bestand, trat ich am 16. Juni 1917 als Fahnenjunker in das Königin Augusta Garde-Grenadier-Regiment Nr. 4 ein und rückte am 22. Sept. 1917 ins Feld. Nach der Revolution nahm ich meinen Abschied und fing in Greifswald das medizinische Studium an. März 1921 bestand ich dort das Physikum. Danach bezog ich die Universitäten Erlangen und Marburg. Daselbst bestand ich am 18. April 1924 das medizinische Staatsexamen. Als Medizinalpraktikant war ich am Pathologischen Institut der Universität Marburg und am Landeskrankenhaus Greiz i. V. tätig. Seit dem 15. Mai 1925 arbeite ich als Assistenzarzt des Bakteriologisch-serologischen Instituts des Allgem. Krankenhauses Hamburg-Barmbeck.